

## TRAITE D'COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 en sa qualité d'office élu

<b>Date d'expédition</b> (jour/mois/année) 14 novembre 2000 (14.11.00)	
<b>Demande internationale no</b> PCT/FR00/00822	<b>Référence du dossier du déposant ou du mandataire</b> 340737/18047
<b>Date du dépôt international</b> (jour/mois/année) 31 mars 2000 (31.03.00)	<b>Date de priorité</b> (jour/mois/année) 31 mars 1999 (31.03.99)
<b>Déposant</b> REDOULES, Daniel etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

23 octobre 2000 (23.10.00)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé Antonia Muller no de téléphone: (41-22) 338.83.38
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------

## TRAITE D'COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT  
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et  
instruction administrative 422 du PCT)

Destinataire:

MARTIN, Jean-Jacques  
Cabinet Regimbeau  
20, rue de Chazelles  
F-75847 Paris Cedex 17  
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 14 mars 2001 (14.03.01)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 340737/18047	
Demande internationale no PCT/FR00/00822	Date du dépôt international (jour/mois/année) 31 mars 2000 (31.03.00)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:		
<input type="checkbox"/> le déposant	<input type="checkbox"/> l'inventeur	<input checked="" type="checkbox"/> le mandataire
<input type="checkbox"/> le représentant commun		
Nom et adresse MARTIN, Jean-Jacques Cabinet Regimbeau 26, avenue Kléber F-75116 Paris FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
	no de téléphone 01-45-00-92-02	
	no de télécopieur 01-45-00-46-12	
	no de téléimprimeur	
2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:		
<input type="checkbox"/> la personne	<input type="checkbox"/> le nom	<input checked="" type="checkbox"/> l'adresse
<input type="checkbox"/> la nationalité		
<input type="checkbox"/> le domicile		
Nom et adresse MARTIN, Jean-Jacques Cabinet Regimbeau 20, rue de Chazelles F-75847 Paris Cedex 17 FRANCE	Nationalité (nom de l'Etat)	Domicile (nom de l'Etat)
	no de téléphone 01-44-29-35-00	
	no de télécopieur 01-44-29-35-99	
	no de téléimprimeur	
3. Observations complémentaires, le cas échéant:		
4. Une copie de cette notification a été envoyée:		
<input checked="" type="checkbox"/> à l'office récepteur	<input type="checkbox"/> aux offices désignés concernés	
<input type="checkbox"/> à l'administration chargée de la recherche internationale	<input checked="" type="checkbox"/> aux offices élus concernés	
<input checked="" type="checkbox"/> à l'administration chargée de l'examen préliminaire international	<input type="checkbox"/> autre destinataire:	

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé: Sean Taylor
no de télécopieur (41-22) 740.14.35	no de téléphone (41-22) 338.83.38

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

## AVIS INFORMANT LE DEPOSANT DE LA COMMUNICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE AUX OFFICES DESIGNES

(règle 47.1.c), première phrase, du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

MARTIN, Jean-Jacques  
Cabinet Regimbeau  
26, avenue Kléber  
F-75116 Paris  
FRANCE

ARRIVE LE

13 OCT. 2000

CABINET  
REGIMBEAU

AVIS IMPORTANT

Date d'expédition (jour/mois/année) 05 octobre 2000 (05.10.00)		
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 340737/18047		
Demande internationale no PCT/FR00/00822	Date du dépôt international (jour/mois/année) 31 mars 2000 (31.03.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 31 mars 1999 (31.03.99)
Déposant PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE etc		

1. Il est notifié par la présente qu'à la date indiquée ci-dessus comme date d'expédition de cet avis, le Bureau international a communiqué, comme le prévoit l'article 20, la demande internationale aux offices désignés suivants:  
**AU,US**

Conformément à la règle 47.1.c), troisième phrase, ces offices acceptent le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien eu lieu à la date d'expédition indiquée plus haut, et le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

2. Les offices désignés suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle cette communication doit être effectuée à cette date:  
**BR,CA,EP,JP,MX,ZA**

La communication sera effectuée seulement sur demande de ces offices. De plus, le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale aux offices en question (règle 49.1)a-bis)).

3. Le présent avis est accompagné d'une copie de la demande internationale publiée par le Bureau international le 05 octobre 2000 (05.10.00) sous le numéro WO 00/58325

### RAPPEL CONCERNANT LE CHAPITRE II (article 31.2)a) et règle 54.2)

Si le déposant souhaite reporter l'ouverture de la phase nationale jusqu'à 30 mois (ou plus pour ce qui concerne certains offices) à compter de la date de priorité, la demande d'examen préliminaire international doit être présentée à l'administration compétente chargée de l'examen préliminaire international avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité.

Il appartient exclusivement au déposant de veiller au respect du délai de 19 mois.

Il est à noter que seul un déposant qui est ressortissant d'un Etat contractant du PCT lié par le chapitre II ou qui y a son domicile peut présenter une demande d'examen préliminaire international.

### RAPPEL CONCERNANT L'OUVERTURE DE LA PHASE NATIONALE (article 22 ou 39.1))

Si le déposant souhaite que la demande internationale procède en phase nationale, il doit, dans le délai de 20 mois ou de 30 mois, ou plus pour ce qui concerne certains offices, accomplir les actes mentionnés dans ces dispositions auprès de chaque office désigné ou élu.

Pour d'autres informations importantes concernant les délais et les actes à accomplir pour l'ouverture de la phase nationale, voir l'annexe du formulaire PCT/IB/301 (Notification de la réception de l'exemplaire original) et le volume II du Guide du déposant du PCT.

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé J. Zahra
no de télécopieur (41-22) 740.14.35	no de téléphone (41-22) 338.83.38



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> : <b>C07H 15/207, A61K 7/48</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 00/58325</b> (43) Date de publication internationale: 5 octobre 2000 (05.10.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00822 (22) Date de dépôt international: 31 mars 2000 (31.03.00) (30) Données relatives à la priorité: 99/04032                      31 mars 1999 (31.03.99)                      FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): REDOULES, Daniel [FR/FR]; 9, rue Adolphe Coll, F-31300 Toulouse (FR). TARROUX, Roger [FR/FR]; 36, boulevard Koenigs, F-31300 Toulouse (FR). FOURNIER, Didier [FR/FR]; 3, rue Raymond Poincaré, F-31320 Castanet Tolosan (FR). PERIE, Jean-Jacques [FR/FR]; 3, chemin du Catilat, Vigoulet-Auzil, F-31320 Castanet Tolosan (FR). (74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).	(81) Etats désignés: AU, BR, CA, JP, MX, US, ZA, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(54) Title: BIOPRECURSORS OF A RETINOIC DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL AND/OR COSMETIC COMPOSITIONS (54) Titre: BIOPRECURSEURS D'UN DERIVE RETINOIQUE ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET/OU COSMETIQUES		
<div style="text-align: center;"> </div>		
(57) Abstract <p>The present invention relates to a ternary glucosyl complex which is a bioprecursor of at least one retinoic active ingredient for percutaneous application, having formula (I), wherein E represents a linear hydrocarbon spacer group that is branched or cyclized and has an aliphatic or aromatic content capable of containing one or several heteroatoms of oxygen and carrying one or several carbonyl groups; A represents a radical of a molecule of said retinoic active ingredient linked to the spacer group by a carboxylate function and n = 1 or 2.</p> (57) Abrégé <p>La présente invention propose un complexe glucosylé ternaire, bioprécurseur d'au moins un principe actif rétinolique, destiné à une application percutanée, de formule (I) dans laquelle: E représente un groupement espaceur hydrocarboné linéaire, ramifié ou cyclisé, de caractère aliphatique ou aromatique pouvant contenir un ou plusieurs hétéroatome(s) d'oxygène et pouvant porter un ou plusieurs groupe(s) carbonyle, A représente un reste d'une molécule dudit principe actif rétinolique, lié au groupement espaceur par une fonction carboxylate, n = 1 ou 2.</p>		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

**BIOPRECURSEURS D'UN DERIVE RETINOIQUE ET COMPOSITIONS  
PHARMACEUTIQUES ET/OU COSMETIQUES**

5

La présente invention se rapporte à une composition cosmétique ou pharmaceutique pour application cutanée, contenant un composé apte à libérer deux substances actives par action de deux activités enzymatiques, les activités glucocérébrosidase et estérase, ceci à partir d'un gluco-conjugué.

Il a été vérifié après sur-expression de la  $\beta$ -Glucocérébrosidase cutanée que cette enzyme était bien capable de reconnaître et d'hydrolyser de tels gluco-conjugués permettant ainsi un relargage lent de la substance active, sans effet d'accumulation.

La stratégie des bio-précurseurs a été précédemment utilisée pour la libération d'actifs dans deux cas précédents :

20 - libération de rétinol à partir de son ester avec l'acide palmitique sous l'action de l'activité esterase de la peau (J. Boenlein, et al. Characterization of esterase and alcohol dehydrogenase activity in skin. Metabolism of retinyl palmitate to retinol (Vitamin A) during percutaneous absorption. Pharm. Res. 11, 1155-1159 (1994).

- libération de vitamine C à partir d'un gluco-conjugué sous l'action dans ce cas d'une activité glucosidase (brevet FR-2 715 565).

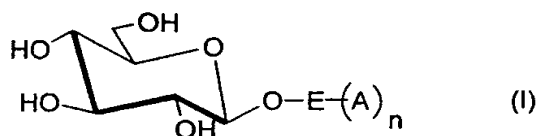
30 Les dérivés rétinoïques sont aujourd'hui utilisés en dermatologie dans différentes indications comme le psoriasis ou ichtyose, ou bien pour obtenir une

dépigmentation de la peau (réduction de la mélanogénèse sous l'action de la vitamine A) ; des applications contre le vieillissement de la peau sont également recherchées.

- 5           Cependant l'utilisation des dérivés rétinoïques par voie topique se heurte à un certain nombre de difficultés, du fait du manque de stabilité dans le temps et à la lumière de ces dérivés, de l'irritation résultant de sur-concentrations locales ainsi que d'une
- 10 faible pénétration de ces dérivés au travers de la couche cornée. Ce dernier inconvénient est dû à la grande lipophilie de la substance qui déposée sur la peau est en fait en grande partie éliminée avec la desquamation. Par ailleurs, les effets secondaires
- 15 (apparition de rougeurs, irritation, oedème et desquamation excessive) en limitent l'utilisation à des patients réellement motivés, tels ceux affectés d'une acné opiniâtre.

- D'où l'intérêt de la présente invention
- 20 d'amélioration de la bio-disponibilité de l'actif sous forme d'un complexe ternaire glucose-espaceur-actif, à pénétration facilitée et donc utilisable en faible quantité, évitant ainsi les effets néfastes de sur-concentrations locales, responsables des intolérances.

- 25           La présente invention concerne un complexe glucosylé ternaire, bioprécurseur d'au moins un principe actif rétinoïque, en particulier l'acide rétinoïque, destiné à une application percutanée, de formule (I)



dans laquelle :

- E représente un groupement espaceur hydrocarboné linéaire, ramifié ou cyclisé, de caractère aliphatique ou aromatique pouvant contenir un ou  
5 plusieurs hétéroatome(s) d'oxygène et pouvant porter un ou plusieurs groupe(s) carbonyle,
- A représente un reste d'une molécule dudit principe actif rétinolique, lié au groupement espaceur par une fonction carboxylate,
- 10 - n = 1 ou 2.

Selon une autre caractéristique de l'invention, dans le complexe de formule I, le groupement E représente un groupement doté d'une activité pharmaceutique et/ou cosmétique complémentaire, en  
15 particulier d'une activité d'hydratation, de dépigmentation, et/ou d'une activité antibactérienne.

En particulier, le groupement E peut représenter un groupement dérivé du glycérol L ou D, de l'hydroquinone, ou de flavonoïdes, en particulier de  
20 flavonoïdes d'origine naturelle.

A titre d'exemple particulier de complexe glucosylé selon l'invention, on mentionnera :

- le para-rétinoyl-phényl-glucopyranoside,
- le dirétinoyl-1,2-propanyl-glucopyranoside,
- 25 - le rétinolate de daidzine, et
- le rétinolate de génistine.

La présente invention s'étend également à des compositions pharmaceutiques ou cosmétiques à usage topique, contenant un complexe glucosylé tel que défini  
30 précédemment, associé à un véhicule approprié pour l'administration percutanée.



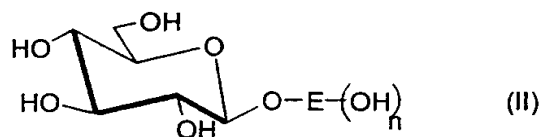
Conformément à la présente invention, lorsque ladite composition est appliquée sur la peau, le complexe subit une double hydrolyse enzymatique, d'abord de type  $\beta$ -glucocérébrosidease conduisant à l'hydrolyse

5 entre le glucose et le groupement espaceur, puis de type estérase conduisant à l'hydrolyse entre le groupement espaceur et le principe actif, ce dernier étant ainsi libéré de façon retardée sans effet d'accumulation dans les différentes couches de la peau.

10 Avantageusement, la composition selon l'invention contient de 0,001 à 10% en poids, de préférence de 0,01 à 0,1% en poids de complexe glucosylé par rapport au poids total de la composition.

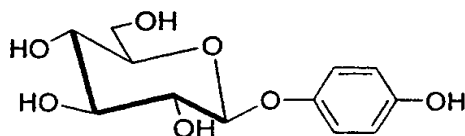
La présente invention s'étend également à un

15 procédé pour la préparation des complexes glucosylés précédemment définis, qui se caractérise en ce que l'on fait réagir un composé de formule II



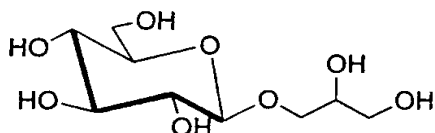
avec le principe actif sous forme de chlorure d'acide.

20 Selon une autre caractéristique de l'invention, le composé de formule II répond à la formule plus précise IIa suivante



Selon une autre caractéristique, le procédé de

25 formule II répondant à la formule IIb suivante



Enfin selon une dernière caractéristique de l'invention, le procédé implique la réaction entre les composés de formule II, IIa ou IIb avec le chlorure de rétinoyle.

Le complexe glucose-espaceur-actif, après rapide migration dans les premières couches de l'épiderme du fait de son caractère d'amphiphile est reconnu en tant que pseudo-substrat par les deux activités enzymatiques

10 impliqués :  $\beta$ -glucocérébوسيداس (EC 3.2.1.45) responsable de l'hydrolyse entre glucose et espaceur, puis esterase responsable de la seconde hydrolyse entre espaceur et actif. Bien entendu l'espaceur peut lui même être choisi en tant qu'actif : ceci est réalisé ici en

15 utilisant l'hydroquinone comme espaceur, lui même actif en tant que dépigmentant, ou antibactérien. Deux effets conjugués sont ainsi obtenus à partir d'une formulation unique.

Il a été démontré que les gluco-conjugués décrits  
20 dans l'invention permettent une réelle stabilisation des  
actifs rétinoïques ainsi qu'une très bonne pénétration :  
alors que des dérivés trop lipophiles comme l'acide  
rétinoïque ou la vitamine E ( $\alpha$ -tocophérol) s'accumulent  
dans les couches supérieures du stratum cornéum après  
25 application topique et sont éliminés par desquamation,  
leurs gluco-conjugués au contraire inclus dans un même  
excipient, sont retrouvés pour partie (partie non encore  
hydrolysée) au sein des couches supérieures et aussi

inférieures du stratum cornéum, et ceci plusieurs jours après leur application.

La conception de ces gluco-conjugués en tant que pseudo-substrats dirigés vers l'activité  $\beta$ -  
5 Glucocérébroside pour la première hydrolyse est justifiée par plusieurs facteurs :

- cette enzyme est accessible depuis la surface cutanée comme cela a été montré par application topique d'un inhibiteur spécifique (W. M ; Holleran, P. M Elias.  
10 J. Lipid. Res. 1994, 35. 905) ;

- cette activité enzymatique prépondérante dans la formation des lipides de la surface cutanée (40% des lipides résultent de cette activité) est bien conservée d'une par entre sujets et d'autre part au cours du cycle  
15 des saisons ;

- dans les conditions utilisées dans la présente invention, cette activité est suffisante, puisque supérieure à l'activité estérase (exemple 1).

Cette enzyme a donc été sur-exprimée ; cela a  
20 permis de déterminer les paramètres cinétiques des substrats par rapport à une référence. Des valeurs sont données à titre d'exemple pour 2 conjugués, l'un à 2 l'autre à 3 composants. Les valeurs indiquent que ces pseudo-substrats sont mieux reconnus que le substrat de  
25 référence (valeurs des  $K_M$ ), ce qui s'explique par le caractère plus lipophile de ces conjugués par rapport à la référence 4-methylumbelliferyl-glucopyranoside vis à vis d'une enzyme dont le substrat est lui même très lipophile ( $\beta$ -glucosyl-ceramide) ; d'autre part les  
30 valeurs  $V_m$ , montrent que les actifs sont bien relargués et ceci avec des cinétiques compatibles avec l'objectif visé, à savoir un effet dans le temps à partir d'un

pseudo-substrat appliqué sur la peau en quantité minimale mais qui sera intégralement utilisée.

La stratégie présentée précédemment peut être étendue et modifiée dans différentes directions. A titre  
5 d'exemples :

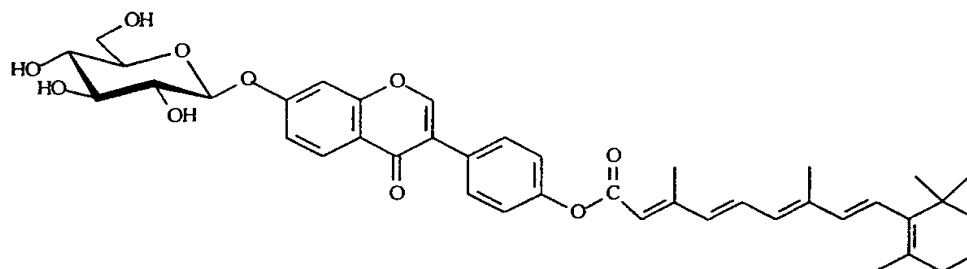
- *modification de l'espaceur :*

Celui-ci peut être modifié en une structure plus proche de celle du substrat naturel ( $\beta$ -Glucocérébroside) dans lequel l'espaceur est apparenté au glycérol. Le  
10 glucoconjugué correspondant glucose-glycérol (L ou D) - acide rétinoïque a également été synthétisé et étudié. Notons que les deux groupements hydroxyle libres sur le glycérol permettent de fixer sous forme d'ester deux unités rétinoïques par molécule de complexe. Dans ce cas  
15 de figure, l'action complémentaire à l'activité rétinoïque est celle d'un effet hydratant apporté par la libération in situ du glycerol ;

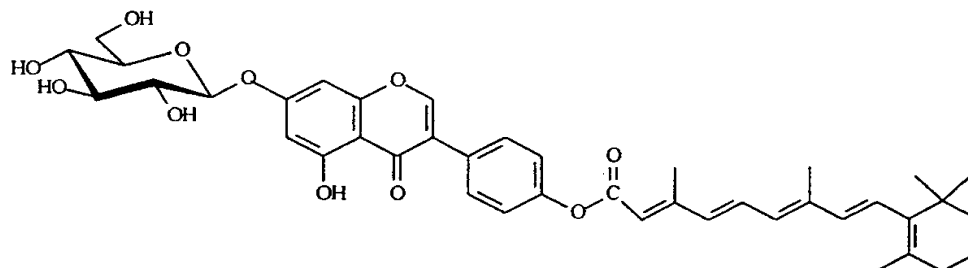
- *association à l'activité rétinoïque de propriétés anti-oxydantes de flavonoïdes :*

20 Un certain nombre de flavonoïdes d'origine naturelle sont associés à une partie saccharidique qui leur confère des propriétés d'amphiphiles.

C'est par exemple le cas des génistines ou de la daidzine. L'absorption de tels composés par la surface  
25 cutanée est donc assurée. A cette première activité d'anti-oxydant, est associée l'activité rétinoïque par fixation d'une ou plusieurs molécules d'acide rétinoïque par unité flavone. Les structures correspondantes sont présentées ci-après :



Rétinoate de daidzine



Rétinoate de genistine

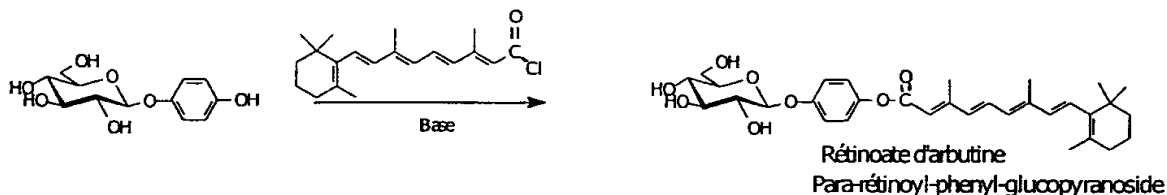
En conclusion, la présente invention montre le parti qu'il peut être pris des activités  $\beta$ -Glucocérébroside et esterase de la surface cutanée pour obtenir la libération de différents types d'actifs à partir de bio-précurseurs glucosylés.

La structure des gluco-conjugués correspondants assure, une bonne pénétration en raison de leur caractère d'amphiphile et donc une utilisation optimale, une très bonne reconnaissance par la première enzyme  $\beta$ -glucocérébroside du fait de la présence d'un ou plusieurs résidus rétinyl lipophiles et une libération des actifs avec une cinétique assurant une coupure effective et un effet avec rémanence dans le temps.

Les synthèses des gluco-conjugués, leur formulation ainsi que leur activité en tant que pseudo-substrats sont décrits ci-dessous :

## a) Synthèse des bioprécurseurs

Le rétinoate d'arbutine (p-rétinoyl-phényl-glucopyranoside) est préparé à partir de l'arbutine et du chlorure de rétinoyl selon le schéma réactionnel 5 suivant.

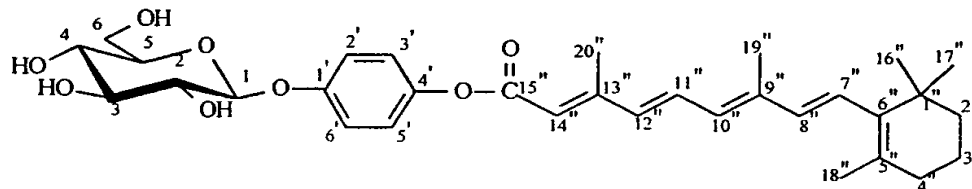


Cette réaction de couplage résulte d'une déshydrogénation sélective et initiale de la fonction phénol suivie d'une attaque nucléophile du phénoxy formé sur le chlorure d'acide. La déshydrogénation sélective est obtenue par l'addition, au maximum, d'un équivalent de base (généralement 0.9 équivalent) réagissant sur le groupement phénol ( $pK_a=9$ ) de  $pK_a$  bien plus faible que les autres fonctions hydroxyle de la partie glucose ( $pK_a > 16$ ).

## Préparation du chlorure de rétinoyl

A une suspension de 1g (3.32 mmol) d'acide rétinoïque dans 15 ml de chlorure de méthylène anhydre refroidie à 0°C, maintenue sous argon et contenant 0.32g de pyridine (0.4 mmol), on ajoute, goutte à goutte, 0.41 g (3.3 mmol) de chlorure de thionyle dans le chlorure de méthylène (2 ml). On laisse revenir à température ambiante et on poursuit l'agitation pendant 1 heure. On filtre sur laine de verre le sirop rouge obtenu qui est immédiatement utilisé dans l'étape suivante.

Préparation du rétinoate d'arbutine (p-rétinoyl-phényl-glucopyranoside)



A une suspension de 50 mg ( 2.1 mmol) d'hydruide de  
 5 sodium dans 10 ml de DMF anhydre refroidie à 0°C et  
 maintenue sous argon, on additionne, goutte à goutte,  
 0.7 g (2.6 mmol) d'arbutine. On ajoute lentement les 15  
 ml de la solution de chlorure de rétinoyl préparés  
 précédemment et on agite le mélange pendant 1 heure en  
 10 laissant revenir à température ambiante. On hydrolyse  
 l'excès de chlorure d'acide par 5 ml d'eau et on  
 neutralise par ajout de quelques gouttes d'une solution  
 saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase  
 organique extraite, séchée et évaporée sous vide est  
 15 purifiée par HPLC ( C18 : MeOH-H<sub>2</sub>O : 85-15).

On obtient 1.1 g de cristaux rouges. Rd= 73 %.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

20 6.9-7.1 (m, 5H, H-2', 3', 5', 6', 11''), 6.1-6.35  
 (m, 4H, H-7'', 8'' -CH=CH-, 10'', 12'' -CH=CH-), 5.88 (s, 1H,  
 H-14'' -CH=CH-), 4.84 (d, 1H, H-1), 3.3-3.9 (m, 6H, H-2,  
 3, 4, 2 H6), 2.3 (1 s, 3H, H-20'' -CH<sub>3</sub>), 1.97-2.03 (1s et  
 m, 5H, H-19'' -CH<sub>3</sub>, 4'' -CH<sub>2</sub>), 1.36-1.68 (1m, 1s, 7H, H-  
 25 2'', 3'' -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 18'' -CH<sub>3</sub>), 1.02 (1s, 6H, H-16'', 17'' -  
 CMe<sub>2</sub>).

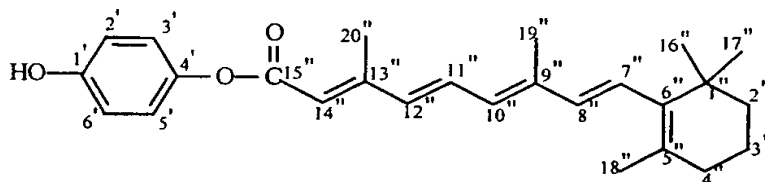
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

166 (C-15"), 155.5 (C-13"), 154.7 (C-1'), 145.6 (C-4'), 140.2 (C-9"), 137.7 (C-6"), 137.4 (C-8"), 135.1 (C-12"), 131.9 (C-11"), 130 (C-5"), 129.7 et 128.9 (C-10", 7"), 122.8 (C-3', 5'), 117.8 (C-14"), 117.4 (C-2', 6'), 100.1 (C-1), 75.7 (C-3), 75 (C-5), 71.5 (C-2), 70.1 (C-4), 61.7 (C-6), 39.6 (C-2"), 34.3 (C-1"), 33.2 (C-4"), 29 (C-16", 17"), 21.8 (C-18"), 19.3 (C-3"), 14.1 et 13 (C-20", 19")

10 IR : 3418  $\text{cm}^{-1}$  OH, 1700  $\text{cm}^{-1}$  (ester C=O), 1684, 1576, 1504, 1447, 1358, 1195, 1129  $\text{cm}^{-1}$  (CO)  
SM (m/z) 555 ( $\text{M}^++1$ ), 577 ( $\text{M}^++\text{Na}$ ).

Dans le but d'étudier la cinétique de coupure du rétinolate d'arbutine par la  $\beta$ glucocérébroside, nous  
15 avons synthétisé le produit de son hydrolyse : le p-rétinolate de 4-hydroxyphényle.

#### Préparation du p-rétinolate de phénol



20 On ajoute 300 mg de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2.8 mmol) séchés à une solution d'hydroquinone (300 mg, 2.7 mmol) dans l'acétone anhydre (15 ml) maintenue sous argon, puis lentement les 15 ml de la solution de chlorure de rétinoyl (max 3 mmol) préparé précédemment. Après 1  
25 heure d'agitation, on hydrolyse le chlorure d'acide en excès en ajoutant 5 ml d'eau et on neutralise le milieu par ajout de quelques gouttes d'une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ . La phase organique extraite, séchée, évaporée



sous vide et purifiée par HPLC (C<sub>18</sub> : éluant MeOH-H<sub>2</sub>O : 90-10) fournit 0.61 g de cristaux rouges (Rdt = 52 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

- 5 6.95 et 6.78 (2d, 4H, H-2', 3', 5', 6', J = 11Hz),  
7.07 (dd, 1H, H-11"), 6.1-6.4 (m, 4H, H-7", 8" -CH=CH,  
10", 12" -CH=CH), 5.8 (s, 1H, H-14" -CH=CH-), 2.4 (1 s,  
3H, H-20" -CH<sub>3</sub>), 2-2.1 (1s et m, 5H, H-19" -CH<sub>3</sub>, 4" -  
CH<sub>2</sub>), 1.4-1.72 (1m, 1s, 7H, H-2", 3" -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 18" -CH<sub>3</sub>),  
10 1.02 (1s, 6H, H-16", 17" -CMe<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

- 166.4 (C-15"), 155.3 (C-13"), 153.8 (C-1'), 143.9  
(C-4'), 140.3 (C-9"), 137.7 (C-6"), 137.4 (C-8"), 135  
15 (C-12"), 131.9 (C-11"), 130.2 (C-5"), 129.5 et 128.9 (C-  
10", 7"), 122.8 (C-3', 5'), 117.8 (C-14"), 117.3 (C-  
2', 6'), 39.6 (C-2"), 34.3 (C-1"), 33.2 (C-4"), 29 (C-  
16", 17"), 21.8 (C-18"), 19.3 (C-3"), 14.2 et 13 (C-20",  
19")

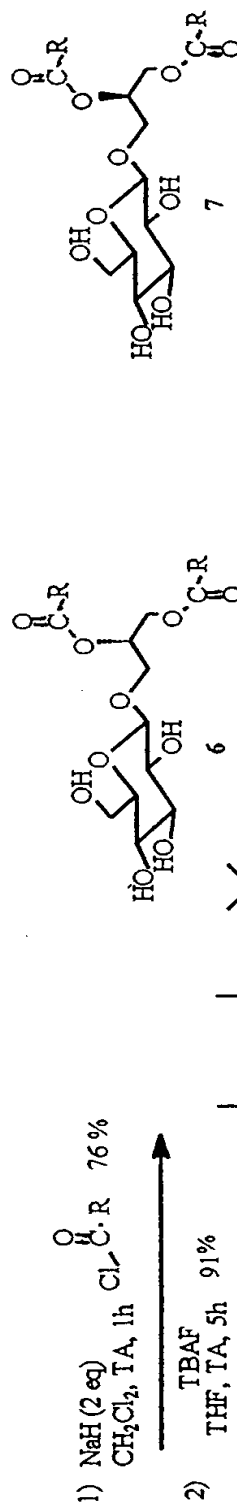
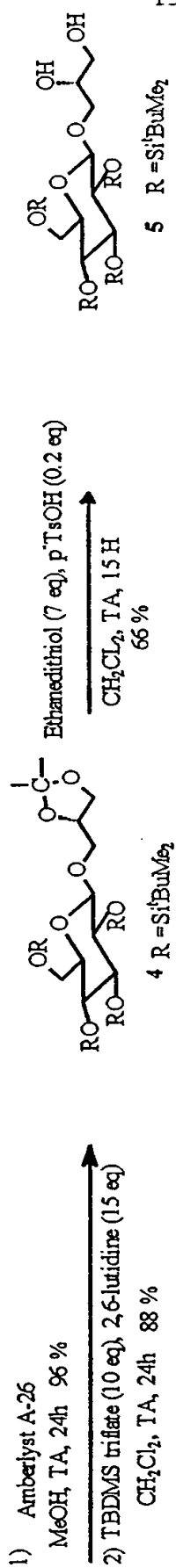
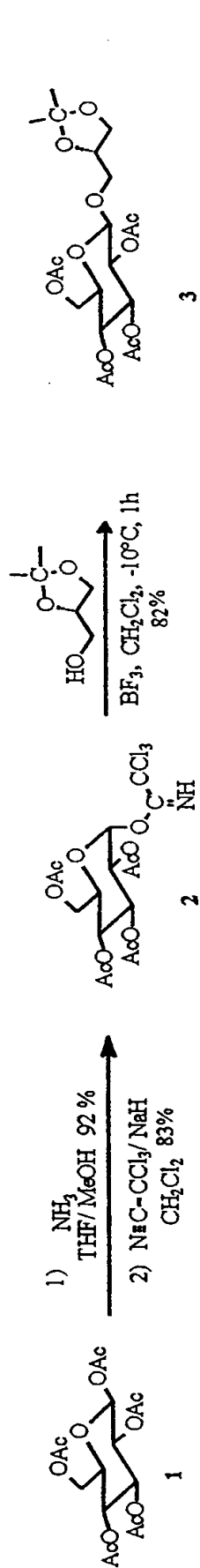
20

SM (FAB/ MNBA) m/Z : 415 (M<sup>+</sup>+Na).

Synthèse du dérivé dirétinoyl-1,2-propanyl-  
glucopyranoside (conjugué glucose-glycérol-acide

- 25 rétinoïque)

La figure ci-dessous décrit le schéma réactionnel  
que nous avons emprunté pour réaliser la synthèse des  
composés **6** et **7** (énantiomères en C<sub>2</sub> de l'espaceur  
glycérol).



La déacylation sélective en position 1 a été obtenue par aminolyse du glucopyranose peracétylé 1 en mettant en œuvre l'ammoniac dans le mélange (THF-MeOH : 7-3).

5 Le gluco-conjugué 3 a été préparé selon la méthode de Schmidt (Schmidt, R.R. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25, 212) qui permet un couplage stéréosélectif en utilisant l'imidate comme activateur nucléofuge.

10 Cet intermédiaire est synthétisé par action de l'hydrure de sodium sur le glucopyranose déprotégé en C-1, qui transformé en alkoxyde, réagit comme nucléophile sur le trichloroacétonitrile pour donner l' $\alpha$ -imidate 2.

15 Le spectre IR de ce composé présente la bande caractéristique à  $1670\text{cm}^{-1}$  attribuable à la liaison imine  $\text{C}=\text{N}$ . Le spectre RMN  $^1\text{H}$  de ce composé comporte un doublet à 6.6 ppm qui traduit la présence de l'hydrogène en 1 couplé à l'hydrogène sur le carbone C-2, dans une configuration  $\alpha$  ( $J = 3.5\text{ Hz}$ ).

20 En présence d'acide de Lewis ( $\text{BF}_3$  etherate), l' $\alpha$ -imidate tétraacétylé 2 réagit avec un alcool dans le chlorure de méthylène et conduit à la formation du glucoconjugué correspondant. Cette réaction résulte d'une activation initiale de la fonction imidate par l'acide de Lewis, suivie d'une attaque nucléophile de l'alcool sur le carbone 1 de la partie osidique pour  
25 donner exclusivement le dérivé  $\beta$ -glucosylé ( $J=8\text{Hz}$  en  $\text{C}_1$ ).

30 La déprotection des glucoconjugués tétraacétylés est obtenue par traitement par résine échangeuse d'ions (amberlyst A-26 (OH) selon une série d'échanges ioniques à la surface de la résine.

Une filtration rapide après une nuit de contact avec la résine permet d'isoler facilement avec un rendement important le composé hydrosoluble déprotégé.

La silylation des dérivés osidiques par le TBDMS triflate ne conduisant généralement qu'à de très faibles rendements (T. Limori, H. Takashashi and S. Ikegami, Tetrahedron Lett., 1996, 37, 649), nous avons mis au point les conditions d'obtention d'une silylation des fonctions hydroxyle libres du glucopyranose. La structure du dérivé obtenu est établie par le spectres de RMN  $^1\text{H}$  : la présence des protons méthyliques des groupes TBDMS et leur intégration établit avec certitude la tétrasilylation.

L'hydrolyse sélective de l'acétal 4 sans le départ concomitant des protections silyl a pu être obtenue avec un rendement de 66 % en utilisant un excès d'éthane-dithiol en présence d'une quantité catalytique d'acide p-toluène-sulfonique dans le chlorure de méthylène. La structure du composé 5 est déduite des spectres IR (bande OH à  $3390\text{ cm}^{-1}$  et de masse (FAB  $\text{M}^+ + \text{Na} = 733$ ), des spectres de RMN du proton et du  $^{13}\text{C}$  qui montrent la disparition des méthyles de l'acétal.

La double estérification est obtenue avec 76 % de rendement, selon la méthode appliquée précédemment. Ainsi, en présence de deux équivalents d'hydrure de sodium, le diol réagit avec le chlorure de rétinoyl pour donner le di-ester attendu. Les caractéristiques spectrales sont conformes à la structure proposée. Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  montrent la présence des synthons rétinoïques et glucose tétrasilylé.

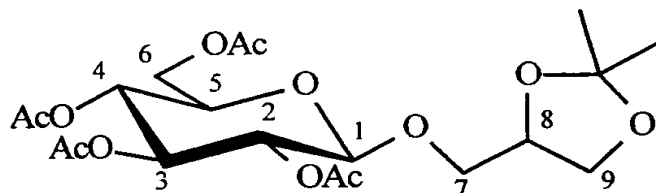
L'étape finale de déprotection des groupes hydroxyle portés par le motif saccharidique a été

ensuite pratiquée dans du THF anhydre, en présence de 4 équivalents de TBAF et conduit au conjugué glucose-glycérol-acide rétinique 6 avec un rendement de 90 %.

(TBDMS = tert-butyldimethylsilyl ; TBAF = tetra-n-

5 butylammonium fluoride))

Préparation du dérivé 3



On ajoute lentement, 100 mg d'éthérate de  $\text{BF}_3$  en solution dans 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à un mélange refroidi à -  
 10 10°C de 1.6g d'imidate (4.6 mmol) et de 0.6g d' $\alpha,\beta$ -isopropylidèneglycérol (4.6 mmol) dans 30 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On maintien l'agitation pendant 2h, on lave avec  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturé et on neutralise avec une solution saturée de  $\text{NaHCO}_3$ . Après séchage ( $\text{MgSO}_4$ ), on concentre sous  
 15 pression réduite et on purifie le résidu brut par chromatographie flash (éluant : hexane-acétate d'éthyle : 3-2). On obtient 1.74g (3.8 mmol) de cristaux blancs.

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$  ppm (300 MHz) :

20

4.36-5.19 (m, 3H, H-1, 2, 3), 4.59(dd, 1H, H-5), 4.23-3.57 (m, 8H, H-4, 8, 2H6, 2H7, 2H9), 1.96-2.07 (4s, 12H, Ac), 1.39 et 1.32 (2s, 6H,  $\text{CH}_3$  acétal).

25

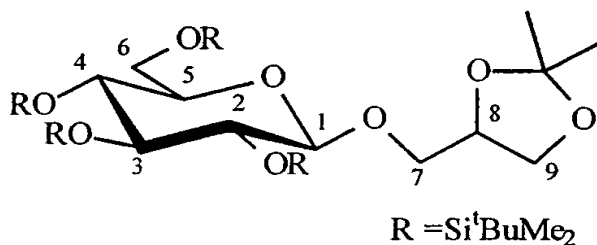
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

169.3-170.7 (4s, 4 OCOR), 109.4 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , isopropylidène), 101 (C-1), 74.2 (C-8), 72.8 (C-3), 71.9

(C-5), 71.2 (C-2), 69.2 (C-7), 68.4 (C-4), 66.8 (C-9), 61.9 (C-6), 26.6 et 25.4 (2CH<sub>3</sub> des acétals).

IR : 1756 cm<sup>-1</sup> (ester C=O), 1370, 1229, 1167, 1050  
5 cm<sup>-1</sup> (CO)

Préparation du dérivé silylé 4



On laisse pendant 24 heures à température  
10 ordinaire, une solution de 400 mg (0.86 mmol) du gluco-  
conjugué 3 dans 20 ml de MeOH contenant 75 mg de résine  
Amberlyst A26. La solution filtrée et concentrée fournit  
250 mg de dérivé glucopyranoside déprotégé (0.85 mmol).

Une solution du dérivé déprotégé précédent (250  
15 mg) contenant 1.1g de lutidine (10 mmol) dans 15 ml de  
chlorure de méthylène anhydre, refroidi à 0°C et sous  
argon, est additionnée de 1.8g (6.8 mmol) de TBDMS  
triflate. Le mélange est maintenu sous agitation à  
température ordinaire pendant 30 heures. La solution  
20 organique lavée, séchée et évaporée sous vide fournit  
après purification par chromatographie flash, 0.4 g de  
résine incolore ( éluant : Hexane-AcOEt : 30-1).

RMN <sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub> δ ppm (300 MHz) :

25 4.68 (d, 1H, H-1, J<sub>aa</sub>=10 Hz), 4.32 (dd, 1H, H-3),  
4.05 (t, 1H, H-8), 3.58-3.89 (m, 9H, H-2, 4, 5, 2H6,  
2H7, 2H9), 1.35 et 1.41 (2s, 6H, CH<sub>3</sub> acétal), 0.85-0.9  
(4s, 36H, 4 Si<sup>t</sup>Bu), 0.04-0.09 (4s, 24H, SiMe<sub>2</sub>).

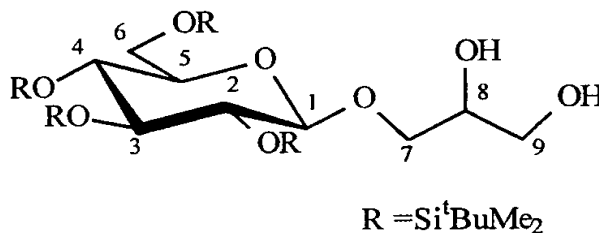
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

109 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ , isopropylidène), 102.3 (C-1), 82.4 (C-3), 79.1 (C-5), 77.5 (C-2), 74.5 (C-8), 70.2 (C-4), 70.1 (C-7), 67.6 (C-9), 64.2 (C-6), 26.9 et 25.5 ( $2\text{CH}_3$  des acétals), 25.9 ( $\text{CH}_3$  ( $^t\text{Bu}$ )), 17.9-18.4 (4s,  $\text{C}_{\text{quat}}-\text{Si}$ ), -4.11-(-5.4) (4s,  $\text{CH}_3\text{Si}$ ).

SM (FAB/ ONPOE)  $m/z$  : 773 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ )

10 IR : 1472, 1361, 1255, 1096  $\text{cm}^{-1}$  (CO)

Préparation du dérivé 5



A une solution de 1g de 4 (1.33 mmol) dans 20 ml de chlorure de méthylène, on ajoute sous argon et sous agitation mécanique 0.88g d'éthane dithiol (9.33 mmol) et 25 mg d'acide p-toluène sulfonique (0.132 mmol). On maintient l'agitation pendant 15 heures encore. Après lavage avec une solution saturée de NaCl, séchage (MgSO<sub>4</sub>) puis filtration, on récupère après concentration sous vide un résidu qui est purifié par chromatographie flash (hexane-acétate d'éthyle : 1-1). On recueille ainsi 0.625g d'huile incolore (Rdt = 66 %).

25 RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$  ppm (300 MHz) :

4.67 (d, 1H, H-1,  $J_{\text{aa}} = 10$  Hz), 3.53-3.98 (m, 13H, H-2, 3, 4, 5, 2H<sub>6</sub>, 2H<sub>1'</sub>, 2H<sub>2'</sub>, 2H<sub>3'</sub>, 2 OH), 0.85-0.9 (4s, 36H, 4  $\text{Si}^t\text{Bu}$ ), 0.038-0.09 (4s, 24H,  $\text{SiMe}_2$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

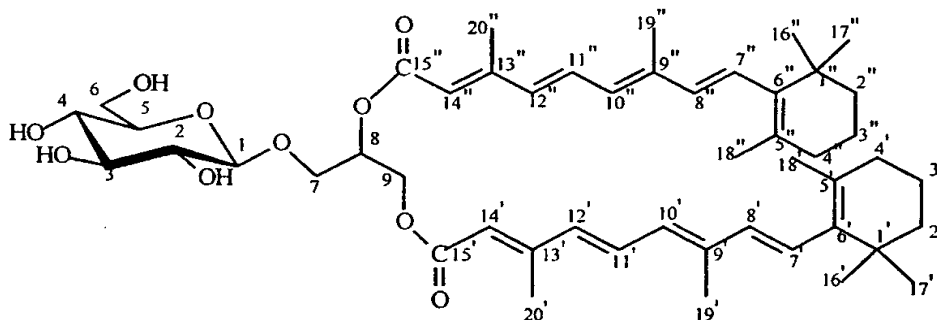
103.3 (C-1), 82.7 (C-3), 78.9 (C-5), 78.2 (C-2),  
72.2 (C-1'), 71 (C-4), 70.2 (C-2'), 64.2 (C-6), 63.9  
5 (C-3'), 25.9 ( $\text{CH}_3$  ( $^t\text{Bu}$ )), 18.4-17.9 (4s,  $\text{C}_{\text{quat}}\text{Si}$ ), -4.11-  
(-5.4) (4s,  $\text{CH}_3\text{Si}$ ).

SM (FAB/ ONPOE)  $m/z$  : 733 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ )

IR :  $3390\text{ cm}^{-1}$  (OH),  $1384$ ,  $1218$ ,  $1078\text{ cm}^{-1}$  (CO)

10

Préparation du dérivé 6 (S) ou 7 (R)



La double estérification est conduite selon le mode opératoire décrit pour la synthèse du rétinolate d'arbutine, mais ici nous prenons le chlorure de méthylène comme solvant et utilisons 2 équivalents d'hydruure de sodium. La séparation du composé estérifié qui se trouve dans la zone  $R_f=0.2$  élué par le mélange (Hexane-AcOEt : 25-1) est réalisée par chromatographie  
15  
20 flash.

On désilyle le diester obtenu (0.68g, 0.53 mmol) par 2.3 g de TBAF (7.4 mmol) dans 15 ml de THF anhydre. Après 4 h d'agitation, lavages de l'extrait et évaporation à sec, on purifie par CCM sur gel de silice,  
25 type 60, dans un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH (95-5)  $R_f = 0,3$ . On isole 0,4 g de cristaux rouges.



(6,  $\alpha_D = -8^\circ$ , forme S)

(7,  $\alpha_D = +12^\circ$ , forme R)

RMN  $^1\text{H}$   $\text{CDCl}_3$   $\delta$  ppm (300 MHz) :

6.97 (dd, 2H, H-11', 11" C=CH, JJ= 16Hz), 6.08-6.3  
 5 (m, 8H, H-7', 7", 8', 8"-HC=CH, H-10', 10", 12', 12"  
 -C=CH), 5.74 (s, 2H, H-14', 14"-CH=CH, ), 4.32-4.37  
 (m, 2H, H-1, 8), 3.23-3.96 (m, 14H, H-2, 3, 4, 5, 2H6,  
 2H7, 2H9), 2.3 (s, 6H, H-20', 20" -CH<sub>3</sub>), 1.97-2.03 (1s  
 et m, 10H, H-19', 19" -CH<sub>3</sub>, H-4', 4" -CH<sub>2</sub>), 1.36-1.68  
 10 (1m, 1s, 14H, H-2', 3', 2", 3" -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, H-18', 18" -CH<sub>3</sub>),  
 0.94, 0.98, 1, 1.01, (4s, 12H, H-16', 16", 17', 17" -  
 CMe<sub>2</sub>).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

15 167, 166.5 (C-15', 15"), 154.3, 153.8 (C-13',  
 13"), 140 (C-9', 9"), 137.7 (C-6, ' 6"), 137.3 (C-8, 8"),  
 135.1 (C-12', 12"), 131.6 (C-11', 11"), 130.4 (C-5',  
 5"), 129.6 et 128.8 (C-10', 10", 7', 7"), 117.9 (C-14',  
 14"), 103.7 (C-1), 76.1 (C-8), 73.7 (C-3, 5), 70 (C-2, 4),  
 20 68.3 (C-7), 62.5 (C-9), 62 (C-6), 39.6 (C-2', 2"), 34.3  
 (C-1', 1"), 33.2 (C-4', 4"), 29 (C-16', 16", 17', 17"),  
 21.8 (C-18', 18"), 19.3 (C-3', 3"), 13.8 et 13 (C-20',  
 20", 19', 19")

IR : 3427  $\text{cm}^{-1}$  OH, 1706  $\text{cm}^{-1}$  (ester C=O), 1609,  
 25 1457, 1384, 1237, 1141, 1083  $\text{cm}^{-1}$  (CO)

SM (FAB/ MNBA) m/z : 841 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ )

b) Formulations

Les compositions selon l'invention contiennent de  
 30 0,001 à 10 % en poids, de préférence 0,01 % à 0,1% en  
 poids, de précurseurs d'actifs par rapport au poids  
 total de la composition.

La composition selon l'invention peut se présenter sous forme d'émulsion huile dans eau (H/E) ou eau dans huile (E/H). Elle peut encore se présenter sous forme de sphérules comme les liposomes, les nanocapsules ou les nanosphères.

Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse va de 5 à 80 % en poids, de préférence de 5 à 50 % en poids, par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition, sous forme d'émulsion, sont choisis parmi ceux classiquement utilisés en cosmétique. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0.3 à 10 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

La composition selon l'invention peut également contenir des additifs cosmétiques ou dermatologiques acceptables. Ces additifs peuvent être, en particulier, des antioxydants, des bioprécurseurs de ces antioxydants comme le  $\delta$ -tocophérylglycopyranoside, des tensioactifs, des corps gras, des agents hydratants, des conservateurs, des parfums, des gélifiants, des chélateurs, des pigments comme l'oxyde de titane, des filtres et des vitamines libres comme l'acide ascorbique.

c) Etude enzymatique

- Comparaison des activités  $\beta$ -glucocérébrosidase et estérase

La technique de stripage permet de doser avec une précision très satisfaisante ces deux activités distinctes à partir d'un même prélèvement. Nous avons utilisé, pour cela, deux substrats artificiels, le 4-

méthyl-umbelliferyl- $\beta$ -D-glucopyranoside (2 mM) pour le dosage de l'activité  $\beta$ -glucocérébrosidase et le 4-méthyl-umbelliferyl-palmitate (2 mM) pour celui des estérases.

- 5 Le tableau suivant donne la quantité de 4-méthyl-umbelliferone libérée suite à l'hydrolyse en 1 heure par les  $\beta$ -glucocérébrosidase et estérase extraites de trois stripages de 25 cm<sup>2</sup>.

- 10 On note qu'à pH cutané (pH = 5.5), l'activité  $\beta$ -glucocérébrosidase est en moyenne deux fois plus élevée que celle de l'estérase.

	$\beta$ - glucocérébrosidase	Estérase
Activités pondérées Nmoles/ heure/ $\mu$ g de protéines totales	0,23 $\pm$ 0,1	0,13 $\pm$ 0,08

#### - Reconnaissance et hydrolyse des pseudo-substrats

- 15 Après avoir vérifié que la  $\beta$ -glucocérébrosidase est exprimée dans les kératinocytes, nous avons produit une enzyme recombinante dans le système baculovirus. Une queue histidine a été rajoutée à l'extrémité COOH de la protéine pour permettre sa purification par chromatographie sur colonne d'affinité.

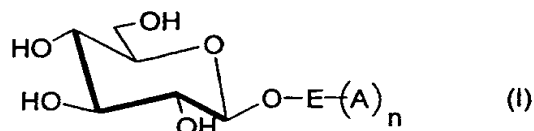
- 20 Ainsi, nous avons pu déterminer les constantes de Michaelis (Km) et les Vm de la  $\beta$ -glucocérébrosidase recombinante pour notamment le gluco-conjugué acide rétinolique arbutine. Les mesures de cinétique sont effectuées dans un tampon phthalate à pH 5.6 (0.025 M)

contenant du taurocholate (5 mM), de la  $\beta$ -glucocérébrosidase purifiée et le conjugué étudié aux différentes concentrations. L'incubation dure 30 minutes et le dosage de la quantité du conjugué hydroquinone-  
 5 acide rétinoïque libéré est réalisé par HPLC. Le tableau ci-dessous donne les résultats obtenus. Ils montrent en termes d'affinité que les deux glucoconjugués étudiés sont bien meilleurs substrats que la référence. En ce  
 10 qui concerne leur vitesse d'hydrolyse, elle est inférieure et permet donc d'obtenir des effets dans le temps.

Substrats	Km	Vm pondérée par la quantité de protéines solubles.
4-Méthylumbelliféryl-glucopyranoside	$2,8 \pm 0,7 \text{ mM}$	$4000 \pm 1000$ nmoles/ h/ mg
$\delta$ -Tocophéryl-glucopyranoside	$7 \pm 1 \text{ } \mu\text{M}$	$453 \pm 20$ nmoles/ h/ mg
Rétinoate d'arbutine	$5 \pm 1,2 \text{ } \mu\text{M}$	$235 \pm 19$ nmoles/ h/ mg
Dirétinyl-glycéryl-glucopyranoside 7 (R)	$8,6 \pm 2,5 \text{ } \mu\text{M}$	$74 \pm 7$ nmoles/h/mg
Dirétinyl-glycérol-glucopyranoside 7 (S)	$5 \pm 0,4 \text{ } \mu\text{M}$	$17 \pm 0,4$ nmoles/h/mg

REVENDICATIONS

1. Complexe glucosylé ternaire, bioprécurseur d'au moins  
un principe actif rétinoïque, destiné à une application  
5 percutanée, de formule (I)



dans laquelle :

- E représente un groupement espaceur hydrocarboné  
linéaire, ramifié ou cyclisé, de caractère  
aliphatique ou aromatique pouvant contenir un ou  
10 plusieurs hétéroatome(s) d'oxygène et pouvant porter  
un ou plusieurs groupe(s) carbonyle,
- A représente un reste d'une molécule dudit principe  
actif rétinoïque, lié au groupement espaceur par une  
fonction carboxylate,
- 15 - n = 1 ou 2.

2. Complexe glucosylé selon la revendication 1,  
caractérisé en ce que le principe actif rétinoïque est  
l'acide rétinoïque.

20

3. Complexe glucosylé selon l'une des revendications 1 à  
2, caractérisé en ce que le groupement E représente un  
groupement doté d'une activité pharmaceutique et/ou  
cosmétique complémentaire.

25

4. Complexe glucosylé selon l'une des revendications 1 à  
3, caractérisé en ce que le groupement E est doté d'une  
activité d'hydratation, de dépigmentation, et/ou  
antibactérienne.

5. Complexe glucosylé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le groupement E représente un groupement dérivé du glycérol L ou D, de l'hydroquinone, 5 ou de flavonoïdes, en particulier de flavonoïdes d'origine naturelle.

6. Complexe glucosylé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

- 10 - le para-rétinoyl-phényl-glucopyranoside,  
- le dirétinoyl-1,2-propanyl-glucopyranoside,  
- le rétinoate de daidzine, et  
- le rétinoate de génistine.

15 7. Composition pharmaceutique ou cosmétique à usage topique, caractérisée en ce qu'elle contient un complexe glucosylé selon l'une des revendications 1 à 6, associé à un véhicule approprié pour l'administration percutanée.

20

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que lorsqu'elle est appliquée sur la peau, ledit complexe subit une double réaction enzymatique, d'abord de type  $\beta$ -glucocérébrosidase conduisant à l'hydrolyse 25 entre le glucose et le groupement espaceur, puis de type estérase conduisant à l'hydrolyse entre le groupement espaceur et le principe actif, ce dernier étant ainsi libéré de façon retardée sans effet d'accumulation dans les différentes couches de la peau.

30

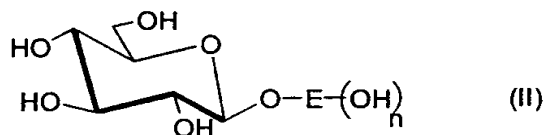
9. Composition selon l'une des revendications 7 ou 8, caractérisée en ce qu'elle contient de 0,001 à 10% en poids, de préférence 0,01 à 0,1% en poids, de complexe glucosylé par rapport au poids total de la composition.

5

10. Composition selon l'une des revendications 7 à 9, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'émulsion.

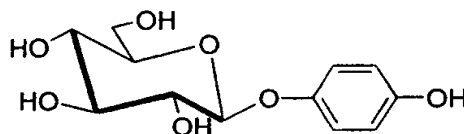
10 11. Composition selon l'une des revendications 7 à 9, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de sphérules, comme les liposomes, les nanocapsules ou les nanosphères.

15 12. Procédé de préparation d'un complexe selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II)

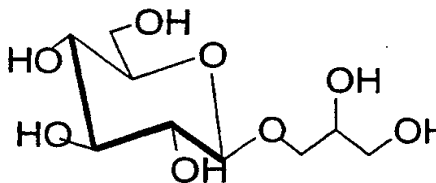


avec le principe actif sous forme de chlorure d'acide.

20 13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que le composé de formule II répond à la formule suivante IIa :



14. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que le composé de formule II répond à la formule suivante IIb :



5

15. Procédé selon l'une des revendications 12 à 14, caractérisé en ce que le chlorure d'acide est le chlorure de rétinoyle.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PC 00/00822

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07H15/207 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07H A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 199834 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 1998-393470 XP002122879 & JP 10 158290 A (NISSHIN OIL MILLS LTD), 16 June 1998 (1998-06-16) abstract	1-15
Y	WO 96 10403 A (ALCON LAB INC) 11 April 1996 (1996-04-11) le document entier, surtout revendications 1,5,6	1-15
Y	FR 2 715 565 A (OREAL) 4 August 1995 (1995-08-04) cited in the application abstract; claim 1	1-15
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

**Special categories of cited documents:**

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 May 2000

Date of mailing of the international search report

07/07/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scott, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No  
PCT/FR 00/00822

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	<p>REDOULES D ET AL: "Stereospecific Synthesis of Retinoic Acid glucoconjugates, as Pseudo-Substrates of Epidermal beta-Glucocerebrosidase" TETRAHEDRON LETTERS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 40, no. 26, page 4811-4814 XP004168651 ISSN: 0040-4039 the whole document -----</p>	1-12, 14, 15

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP98/00822

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 10158290 A	16-06-1998	NONE	
WO 9610403 A	11-04-1996	AU 3627695 A	26-04-1996
FR 2715565 A	04-08-1995	AT 143256 T	15-10-1996
		CA 2141372 A	01-08-1995
		DE 69500048 D	31-10-1996
		DE 69500048 T	06-02-1997
		EP 0667145 A	16-08-1995
		ES 2095174 T	01-02-1997
		JP 2705910 B	28-01-1998
		JP 8053323 A	27-02-1996
		US 5607921 A	04-03-1997

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

L. Internationale No  
PCT/FR 00/00822

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 C07H15/207 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07H A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 199834 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 1998-393470 XP002122879 & JP 10 158290 A (NISSHIN OIL MILLS LTD), 16 juin 1998 (1998-06-16) abrégé	1-15
Y	WO 96 10403 A (ALCON LAB INC) 11 avril 1996 (1996-04-11) le document entier, surtout revendications 1,5,6	1-15
Y	FR 2 715 565 A (OREAL) 4 août 1995 (1995-08-04) cité dans la demande abrégé; revendication 1	1-15
	--- -/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cite pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cite pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "S" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

30 mai 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

07/07/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scott. J

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Internationale No  
PCT/FR 00/00822

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	<p>REDOULES D ET AL: "Stereospecific Synthesis of Retinoic Acid glucoconjugates, as Pseudo-Substrates of Epidermal beta-Glucocerebrosidase" TETRAHEDRON LETTERS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM. vol. 40, no. 26, page 4811-4814 XP004168651 ISSN: 0040-4039 le document en entier -----</p>	<p>1-12, 14, 15</p>

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres des familles de brevets

C. 1988 internationale No

PCT 00/00822

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 10158290 A	16-06-1998	AUCUN	
WO 9610403 A	11-04-1996	AU 3627695 A	26-04-1996
FR 2715565 A	04-08-1995	AT 143256 T	15-10-1996
		CA 2141372 A	01-08-1995
		DE 69500048 D	31-10-1996
		DE 69500048 T	06-02-1997
		EP 0667145 A	16-08-1995
		ES 2095174 T	01-02-1997
		JP 2705910 B	28-01-1998
		JP 8053323 A	27-02-1996
		US 5607921 A	04-03-1997

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE LA RECEPTION DE  
L'EXEMPLAIRE ORIGINAL

(règle 24.2.a) du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

MARTIN, Jean-Jacques  
Cabinet Regimbeau  
26, avenue Kléber  
F-75116 Paris  
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 12 mai 2000 (12.05.00)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 340737/18047	Demande internationale no PCT/FR00/00822

Il est notifié au déposant que le Bureau international a reçu l'exemplaire original de la demande internationale précisée ci-après.

Nom(s) du ou des déposants et de l'Etat ou des Etats pour lesquels ils sont déposants:

PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE (pour tous les Etats désignés sauf US)  
REDOULES, Daniel etc. (pour US seulement)

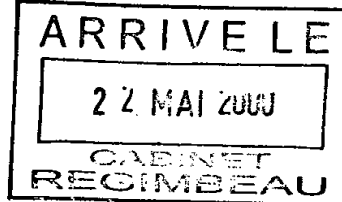
Date du dépôt international : 31 mars 2000 (31.03.00)

Date(s) de priorité revendiquée(s) : 31 mars 1999 (31.03.99)

Date de réception de l'exemplaire original  
par le Bureau international : 26 avril 2000 (26.04.00)

Liste des offices désignés :

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE  
National : AU, BR, CA, JP, MX, US, ZA



## ATTENTION

Le déposant doit soigneusement vérifier les indications figurant dans la présente notification. En cas de divergence entre ces indications et celles que contient la demande internationale, il doit aviser immédiatement le Bureau international.

En outre, l'attention du déposant est appelée sur les renseignements donnés dans l'annexe en ce qui concerne

- ☒ les délais dans lesquels doit être abordée la phase nationale
- ☒ la confirmation des désignations faites par mesure de précaution
- ☒ les exigences relatives aux documents de priorité.

Une copie de la présente notification est envoyée à l'office récepteur et à l'administration chargée de la recherche internationale.

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse n° de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé Yolaine CUSSAC n° de téléphone (41-22) 338.83.38
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------

## RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LES DELAIS DANS LESQUELS DOIT ETRE ABORDEE LA PHASE NATIONALE

Il est rappelé au déposant qu'il doit aborder la "phase nationale" auprès de chacun des offices désignés indiqués sur la notification de la réception de l'exemplaire original (formulaire PCT/IB/301) en payant les taxes nationales et en remettant les traductions, telles qu'elles sont prescrites par les législations nationales.

Le délai d'accomplissement de ces actes de procédure est de **20 MOIS** à compter de la date de priorité ou, pour les Etats désignés qui ont été élus par le déposant dans une demande d'examen préliminaire international ou dans une élection ultérieure, de **30 MOIS** à compter de la date de priorité, à condition que cette élection ait été effectuée avant l'expiration du 19<sup>e</sup> mois à compter de la date de priorité. Certains offices désignés (ou élus) ont fixé des délais qui expirent au-delà de 20 ou 30 mois à compter de la date de priorité. D'autres offices accordent une prolongation des délais ou un délai de grâce, dans certains cas moyennant le paiement d'une taxe supplémentaire.

En plus de ces actes de procédure, le déposant devra dans certains cas satisfaire à d'autres exigences particulières applicables dans certains offices. **Il appartient au déposant** de veiller à remplir en temps voulu les conditions requises pour l'ouverture de la phase nationale. La majorité des offices désignés n'envoient pas de rappel à l'approche de la date limite pour aborder la phase nationale.

**Des informations détaillées concernant les actes de procédure à accomplir pour aborder la phase nationale auprès de chaque office désigné, les délais applicables et la possibilité d'obtenir une prolongation des délais ou un délai de grâce et toutes autres conditions applicables figurent dans le volume II du Guide du déposant du PCT. Les exigences concernant le dépôt d'une demande d'examen préliminaire international sont exposées dans le chapitre IX du volume I du Guide du déposant du PCT.**

GR et ES sont devenues liées par le chapitre II du PCT le 7 septembre 1996 et le 6 septembre 1997, respectivement, et peuvent donc être élues dans une demande d'examen préliminaire international ou dans une élection ultérieure présentée le 7 septembre 1996 (ou à une date postérieure) ou le 6 septembre 1997 (ou à une date postérieure), respectivement, quelle que soit la date de dépôt de la demande internationale (voir le second paragraphe, ci-dessus).

Veuillez noter que seul un déposant qui est ressortissant d'un Etat contractant du PCT lié par le chapitre II ou qui y a son domicile peut présenter une demande d'examen préliminaire international.

## CONFIRMATION DES DESIGNATIONS FAITES PAR MESURE DE PRECAUTION

Seules les désignations expresses faites dans la requête conformément à la règle 4.9.a) figurent dans la présente notification. Il est important de vérifier si ces désignations ont été faites correctement. Des erreurs dans les désignations peuvent être corrigées lorsque des désignations ont été faites par mesure de précaution en vertu de la règle 4.9.b). Toute désignation ainsi faite peut être confirmée conformément aux dispositions de la règle 4.9.c) avant l'expiration d'un délai de 15 mois à compter de la date de priorité. En l'absence de confirmation, une désignation faite par mesure de précaution sera considérée comme retirée par le déposant. Il ne sera adressé aucun rappel ni invitation. Pour confirmer une désignation, il faut déposer une déclaration précisant l'Etat désigné concerné (avec l'indication de la forme de protection ou de traitement souhaitée) et payer les taxes de désignation et de confirmation. La confirmation doit parvenir à l'office récepteur dans le délai de 15 mois.

## EXIGENCES RELATIVES AUX DOCUMENTS DE PRIORITE

Pour les déposants qui n'ont pas encore satisfait aux exigences relatives aux documents de priorité, il est rappelé ce qui suit.

Lorsque la priorité d'une demande nationale, régionale ou internationale antérieure est revendiquée, le déposant doit présenter une copie de cette demande antérieure, certifiée conforme par l'administration auprès de laquelle elle a été déposée ("document de priorité"), à l'office récepteur (qui la transmettra au Bureau international) ou directement au Bureau international, avant l'expiration d'un délai de 16 mois à compter de la date de priorité, étant entendu que tout document de priorité peut être présenté au Bureau international avant la date de publication de la demande internationale, auquel cas ce document sera réputé avoir été reçu par le Bureau international le dernier jour du délai de 16 mois (règle 17.1.a)).

Lorsque le document de priorité est délivré par l'office récepteur, le déposant peut, au lieu de présenter ce document, demander à l'office récepteur de le préparer et de le transmettre au Bureau international. La requête à cet effet doit être formulée avant l'expiration du délai de 16 mois et peut être soumise au paiement d'une taxe (règle 17.1.b)).

Si le document de priorité en question n'est pas fourni au Bureau international, ou si la demande adressée à l'office récepteur de préparer et de transmettre le document de priorité n'a pas été faite (et la taxe correspondante acquittée, le cas échéant) avant l'expiration du délai applicable mentionné aux paragraphes précédents, tout Etat désigné peut ne pas tenir compte de la revendication de priorité; toutefois, aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.

Lorsque plusieurs priorités sont revendiquées, la date de priorité à prendre en considération aux fins du calcul du délai de 16 mois est la date du dépôt de la demande la plus ancienne dont la priorité est revendiquée.



## TRAITE DE OPERATION EN MATIERE BREVETS

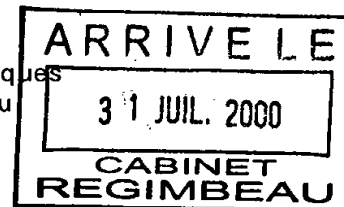
PCT

NOTIFICATION RELATIVE  
A LA PRESENTATION OU A LA TRANSMISSION  
DU DOCUMENT DE PRIORITE

(instruction administrative 411 du PCT)

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

MARTIN, Jean-Jacques  
Cabinet Regimbeau  
26, avenue Kléber  
F-75116 Paris  
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 24 juillet 2000 (24.07.00)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 340737/18047	
Demande internationale no PCT/FR00/00822	Date du dépôt international (jour/mois/année) 31 mars 2000 (31.03.00)
Date de publication internationale (jour/mois/année) Pas encore publiée	Date de priorité (jour/mois/année) 31 mars 1999 (31.03.99)
Déposant PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE etc	

- La date de réception (sauf lorsque les lettres "NR" figurent dans la colonne de droite) par le Bureau international du ou des documents de priorité correspondant à la ou aux demandes énumérées ci-après est notifiée au déposant. Sauf indication contraire consistant en un astérisque figurant à côté d'une date de réception, ou les lettres "NR", dans la colonne de droite, le document de priorité en question a été présenté ou transmis au Bureau international d'une manière conforme à la règle 17.1.a) ou b).
- Ce formulaire met à jour et remplace toute notification relative à la présentation ou à la transmission du document de priorité qui a été envoyée précédemment.
- Un **astérisque(\*)** figurant à côté d'une date de réception dans la colonne de droite signale un document de priorité présenté ou transmis au Bureau international mais de manière non conforme à la règle 17.1.a) ou b). Dans ce cas, **l'attention du déposant est appelée** sur la règle 17.1.c) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.
- Les **lettres "NR"** figurant dans la colonne de droite signalent un document de priorité que le Bureau international n'a pas reçu ou que le déposant n'a pas demandé à l'office récepteur de préparer et de transmettre au Bureau international, conformément à la règle 17.1.a) ou b), respectivement. Dans ce cas, **l'attention du déposant est appelée** sur la règle 17.1.c) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.

<u>Date de priorité</u>	<u>Demande de priorité n°</u>	<u>Pays, office régional ou office récepteur selon le PCT</u>	<u>Date de réception du document de priorité</u>
31 mars 1999 (31.03.99)	99/04032	FR	08 mai 2000 (08.05.00)

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé: Taïeb Akremi no de téléphone (41-22) 338.83.38
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------

# PCT

## REQUÊTE

Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets.

Réservé à l'office récepteur

Demande internationale n°

Date du dépôt international

Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"

Référence du dossier du déposant ou du mandataire (facultatif)  
(12 caractères au maximum) 340737/18047

**Cadre n° I TITRE DE L'INVENTION** Bioprecurseurs aptes à libérer un dérivé rétinolique par mise à profit de l'activité enzymatique de la surface cutanée et compositions pharmaceutiques et/ou cosmétiques.

### Cadre n° II DÉPOSANT

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE  
45, place Abel Gance  
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT  
FRANCE

☐ Cette personne est aussi inventeur.

n° de téléphone

n° de télécopieur

n° de téléimprimeur

Nationalité (nom de l'État) :  
FR

Domicile (nom de l'État) :  
FR

Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☒ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☐ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

### Cadre n° III AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

REDOULES Daniel  
9, rue Adolphe Coll  
31300 TOULOUSE  
FRANCE

Cette personne est :

☐ déposant seulement

☒ déposant et inventeur

☐ inventeur seulement  
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'État) :  
FR

Domicile (nom de l'État) :  
FR

Cette personne est déposant pour : ☐ tous les États désignés ☐ tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique ☒ les États-Unis d'Amérique seulement ☐ les États indiqués dans le cadre supplémentaire

☒ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.

### Cadre n° IV MANDATAIRE OU REPRÉSENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne dont l'identité est donnée ci-dessous est/ a été désignée pour agir au nom du ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes, comme:

☒ mandataire ☐ représentant commun

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

MARTIN Jean-Jacques, SCHRIMPF Robert, AHNER Francis  
WARCOIN Jacques, TEXIER Christian, LE FORESTIER Eric  
CABINET REGIMBEAU  
26, avenue Kléber  
75116 PARIS  
FRANCE

n° de téléphone  
01 45 00 92 02

n° de télécopieur  
01 45 00 46 12

n° de téléimprimeur

☐ Adresse pour la correspondance : cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est/n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

Suite du cadre n° III AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)	
<i>Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la requête.</i>	
<p>Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)</p> <p>TARROUX Roger 36, boulevard Koenigs 31300 TOULOUSE FRANCE</p>	<p>Cette personne est :</p> <p><input type="checkbox"/> déposant seulement</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> déposant et inventeur</p> <p><input type="checkbox"/> inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)</p>
Nationalité (nom de l'État) : FR	Domicile (nom de l'État) : FR
<p>Cette personne est déposant pour : <input type="checkbox"/> tous les États désignés <input type="checkbox"/> tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique <input checked="" type="checkbox"/> les États-Unis d'Amérique <input type="checkbox"/> les États indiqués dans le cadre supplémentaire</p>	
<p>Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)</p> <p>FOURNIER Didier 3, rue Raymond Poincaré 31320 CASTANET TOLOSAN FRANCE</p>	<p>Cette personne est :</p> <p><input type="checkbox"/> déposant seulement</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> déposant et inventeur</p> <p><input type="checkbox"/> inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)</p>
Nationalité (nom de l'État) : FR	Domicile (nom de l'État) : FR
<p>Cette personne est déposant pour : <input type="checkbox"/> tous les États désignés <input type="checkbox"/> tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique <input checked="" type="checkbox"/> les États-Unis d'Amérique <input type="checkbox"/> les États indiqués dans le cadre supplémentaire</p>	
<p>Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)</p> <p>PERIE Jean-Jacques 3, Chemin du Catilat VIGOULET-AUZIL 31320 CASTANET TOLOSAN FRANCE</p>	<p>Cette personne est :</p> <p><input type="checkbox"/> déposant seulement</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> déposant et inventeur</p> <p><input type="checkbox"/> inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)</p>
Nationalité (nom de l'État) : FR	Domicile (nom de l'État) : FR
<p>Cette personne est déposant pour : <input type="checkbox"/> tous les États désignés <input type="checkbox"/> tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique <input checked="" type="checkbox"/> les États-Unis d'Amérique <input type="checkbox"/> les États indiqués dans le cadre supplémentaire</p>	
<p>Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'État où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)</p>	<p>Cette personne est :</p> <p><input type="checkbox"/> déposant seulement</p> <p><input type="checkbox"/> déposant et inventeur</p> <p><input type="checkbox"/> inventeur seulement (Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)</p>
Nationalité (nom de l'État) :	Domicile (nom de l'État) :
<p>Cette personne est déposant pour : <input type="checkbox"/> tous les États désignés <input type="checkbox"/> tous les États désignés sauf les États-Unis d'Amérique <input type="checkbox"/> les États-Unis d'Amérique <input type="checkbox"/> les États indiqués dans le cadre supplémentaire</p>	
<p><input type="checkbox"/> D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une autre feuille annexe.</p>	

**Cadre n° V DÉSIGNATION D'ÉTATS**

Les désignations suivantes sont faites conformément à la règle 4.9.a) (cocher les cases appropriées; une au moins doit l'être) :

**Brevet régional**

- ☐ **AP Brevet ARIPO** : GH Ghana, GM Gambie, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Soudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ République-Unie de Tanzanie, UG Ouganda, ZW Zimbabwe et tout autre État qui est un État contractant du Protocole de Harare et du PCT
- ☐ **EA Brevet eurasiatique** : AM Arménie, AZ Azerbaïdjan, BY Bélarus, KG Kirghizistan, KZ Kazakhstan, MD République de Moldova, RU Fédération de Russie, TJ Tadjikistan, TM Turkménistan et tout autre État qui est un État contractant de la Convention sur le brevet eurasiatique et du PCT
- ☒ **EP Brevet européen** : AT Autriche, BE Belgique, CH et LI Suisse et Liechtenstein, CY Chypre, DE Allemagne, DK Danemark, ES Espagne, FI Finlande, FR France, GB Royaume-Uni, GR Grèce, IE Irlande, IT Italie, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Pays-Bas, PT Portugal, SE Suède et tout autre État qui est un État contractant de la Convention sur le brevet européen et du PCT
- ☐ **OA Brevet OAPI** : BF Burkina Faso, BJ Bénin, CF République centrafricaine, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroun, GA Gabon, GN Guinée, GW Guinée-Bissau, ML Mali, MR Mauritanie, NE Niger, SN Sénégal, TD Tchad, TG Togo et tout autre État qui est un État membre de l'OAPI et un État contractant du PCT (si une autre forme de protection ou de traitement est souhaitée, le préciser sur la ligne pointillée) :

**Brevet national (si une autre forme de protection ou de traitement est souhaitée, le préciser sur la ligne pointillée) :**

- |                                                                        |                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> AE Émirats arabes unis                        | <input type="checkbox"/> LR Liberia                               |
| <input type="checkbox"/> AL Albanie                                    | <input type="checkbox"/> LS Lesotho                               |
| <input type="checkbox"/> AM Arménie                                    | <input type="checkbox"/> LT Lituanie                              |
| <input type="checkbox"/> AT Autriche                                   | <input type="checkbox"/> LU Luxembourg                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australie                       | <input type="checkbox"/> LV Lettonie                              |
| <input type="checkbox"/> AZ Azerbaïdjan                                | <input type="checkbox"/> MA Maroc                                 |
| <input type="checkbox"/> BA Bosnie-Herzégovine                         | <input type="checkbox"/> MD République de Moldova                 |
| <input type="checkbox"/> BB Barbade                                    | <input type="checkbox"/> MG Madagascar                            |
| <input type="checkbox"/> BG Bulgarie                                   | <input type="checkbox"/> MK Ex-République yougoslave de Macédoine |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brésil                          |                                                                   |
| <input type="checkbox"/> BY Bélarus                                    | <input type="checkbox"/> MN Mongolie                              |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada                          | <input type="checkbox"/> MW Malawi                                |
| <input type="checkbox"/> CH et LI Suisse et Liechtenstein              | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexique                    |
| <input type="checkbox"/> CN Chine                                      | <input type="checkbox"/> NO Norvège                               |
| <input type="checkbox"/> CR Costa Rica                                 | <input type="checkbox"/> NZ Nouvelle-Zélande                      |
| <input type="checkbox"/> CU Cuba                                       | <input type="checkbox"/> PL Pologne                               |
| <input type="checkbox"/> CZ République tchèque                         | <input type="checkbox"/> PT Portugal                              |
| <input type="checkbox"/> DE Allemagne                                  | <input type="checkbox"/> RO Roumanie                              |
| <input type="checkbox"/> DK Danemark                                   | <input type="checkbox"/> RU Fédération de Russie                  |
| <input type="checkbox"/> DM Dominique                                  | <input type="checkbox"/> SD Soudan                                |
| <input type="checkbox"/> EE Estonie                                    | <input type="checkbox"/> SE Suède                                 |
| <input type="checkbox"/> ES Espagne                                    | <input type="checkbox"/> SG Singapour                             |
| <input type="checkbox"/> FI Finlande                                   | <input type="checkbox"/> SI Slovénie                              |
| <input type="checkbox"/> GB Royaume-Uni                                | <input type="checkbox"/> SK Slovaquie                             |
| <input type="checkbox"/> GD Grenade                                    | <input type="checkbox"/> SL Sierra Leone                          |
| <input type="checkbox"/> GE Géorgie                                    | <input type="checkbox"/> TJ Tadjikistan                           |
| <input type="checkbox"/> GH Ghana                                      | <input type="checkbox"/> TM Turkménistan                          |
| <input type="checkbox"/> GM Gambie                                     | <input type="checkbox"/> TR Turquie                               |
| <input type="checkbox"/> HR Croatie                                    | <input type="checkbox"/> TT Trinité-et-Tobago                     |
| <input type="checkbox"/> HU Hongrie                                    | <input type="checkbox"/> TZ République-Unie de Tanzanie           |
| <input type="checkbox"/> ID Indonésie                                  | <input type="checkbox"/> UA Ukraine                               |
| <input type="checkbox"/> IL Israël                                     | <input type="checkbox"/> UG Ouganda                               |
| <input type="checkbox"/> IN Inde                                       | <input checked="" type="checkbox"/> US États-Unis d'Amérique      |
| <input type="checkbox"/> IS Islande                                    |                                                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japon                           | <input type="checkbox"/> UZ Ouzbékistan                           |
| <input type="checkbox"/> KE Kenya                                      | <input type="checkbox"/> VN Viet Nam                              |
| <input type="checkbox"/> KG Kirghizistan                               | <input type="checkbox"/> YU Yougoslavie                           |
| <input type="checkbox"/> KP République populaire démocratique de Corée | <input checked="" type="checkbox"/> ZA Afrique du Sud             |
|                                                                        | <input type="checkbox"/> ZW Zimbabwe                              |
| <input type="checkbox"/> KR République de Corée                        |                                                                   |
| <input type="checkbox"/> KZ Kazakhstan                                 |                                                                   |
| <input type="checkbox"/> LC Sainte-Lucie                               |                                                                   |
| <input type="checkbox"/> LK Sri Lanka                                  |                                                                   |

Cases réservées pour la désignation d'États qui sont devenus parties au PCT après la publication de la présente feuille :

- ☐ DZ Algérie
- ☐ AG Antigua et Barbuda

**Déclaration concernant les désignations de précaution** : outre les désignations faites ci-dessus, le déposant fait aussi conformément à la règle 4.9.b) toutes les désignations qui seraient autorisées en vertu du PCT, à l'exception de toute désignation indiquée dans le cadre supplémentaire comme étant exclue de la portée de cette déclaration. Le déposant déclare que ces désignations additionnelles sont faites sous réserve de confirmation et que toute désignation qui n'est pas confirmée avant l'expiration d'un délai de 15 mois à compter de la date de priorité doit être considérée comme retirée par le déposant à l'expiration de ce délai. (La confirmation (y compris les taxes) doit parvenir à l'office récepteur dans le délai de 15 mois.)

<b>Cadre n° VI REVENDEICATION DE PRIORITÉ</b>		<input type="checkbox"/> D'autres revendications de priorité sont indiquées dans le cadre supplémentaire.		
Date de dépôt de la demande antérieure (jour/mois/année)	Numéro de la demande antérieure	Lorsque la demande antérieure est une :		
		demande nationale : pays	demande régionale : * office régional	demande internationale : office récepteur
(1) 31 MARS 1999 (31.03.1999)	99 04032	FRANCE		
(2)				
(3)				

☒ L'office récepteur est prié de préparer et de transmettre au Bureau international une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures (seulement si la demande antérieure a été déposée auprès de l'office qui, aux fins de la présente demande internationale, est l'office récepteur) indiquées ci-dessus au(x) point(s) : VI

\* Si la demande antérieure est une demande ARIPO, il est obligatoire d'indiquer dans le cadre supplémentaire au moins un pays partie à la Convention de Paris pour la protection de la propriété industrielle pour lequel cette demande antérieure a été déposée (règle 4.10.b)ii)). Voir le cadre supplémentaire.

<b>Cadre n° VII ADMINISTRATION CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE</b>			
<b>Choix de l'administration chargée de la recherche internationale (ISA)</b> (si plusieurs administrations chargées de la recherche internationale sont compétentes pour procéder à la recherche internationale, indiquer l'administration choisie; le code à deux lettres peut être utilisé) : ISA / EP		<b>Demande d'utilisation des résultats d'une recherche antérieure; mention de cette recherche</b> (si une recherche antérieure a été effectuée par l'administration chargée de la recherche internationale ou demandée à cette dernière) : Date (jour/mois/année)      Numéro      Pays (ou office régional) 17 NOVEMBRE 1998      FA 573611      OEB	

<b>Cadre n° VIII BORDEREAU; LANGUE DE DÉPÔT</b>	
La présente demande internationale contient le nombre de feuilles suivant :  requête : 4 description (sauf partie réservée au listage des séquences) : 23 revendications : 4 abrégé : 1 dessins : partie de la description réservée au listage des séquences :  Nombre total de feuilles : 32	Le ou les éléments cochés ci-après sont joints à la présente demande internationale : 1. <input type="checkbox"/> feuille de calcul des taxes 2. <input type="checkbox"/> pouvoir distinct signé SUIVRONT 3. <input type="checkbox"/> copie du pouvoir général; numéro de référence, le cas échéant : 4. <input type="checkbox"/> explication de l'absence d'une signature 5. <input type="checkbox"/> document(s) de priorité indiqué(s) dans le cadre n° VI au(x) point(s) : 6. <input type="checkbox"/> traduction de la demande internationale en (langue) : 7. <input type="checkbox"/> indications séparées concernant des micro-organismes ou autre matériel biologique déposés 8. <input type="checkbox"/> listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés sous forme déchiffrable par ordinateur 9. <input checked="" type="checkbox"/> autres éléments (préciser) : Copie du Rapport de Recherche
Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé :	Langue de dépôt de la demande internationale : Français

<b>Cadre n° IX SIGNATURE DU DÉPOSANT OU DU MANDATAIRE</b>	
À côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la requête, à quel titre l'intéressé signe.	
AHNER Francis	<div style="text-align: right;"> <b>CASNET REUNIBEAU</b>  <b>AGENTS EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE</b>  <b>26, Avenue d'Alsace</b>  <b>75014 PARIS FRANCE</b> </div>

Réservé à l'office récepteur	
1. Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale :  3. Date effective de réception, rectifiée en raison de la réception ultérieure, mais dans les délais, de documents ou de dessins complétant ce qui est supposé constituer la demande internationale :  4. Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT :	2. Dessins : <input type="checkbox"/> reçus :  <input type="checkbox"/> non reçus :
5. Administration chargée de la recherche internationale (si plusieurs sont compétentes) : ISA /	6. <input type="checkbox"/> Transmission de la copie de recherche différée jusqu'au paiement de la taxe de recherche.

Réservé au Bureau international	
Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international :	

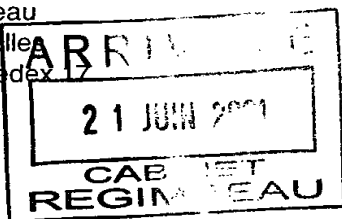
# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur: L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE  
L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

EL

Destinataire:

MARTIN, Jean-Jacques  
Cabinet Regimbeau  
20, rue de Chazelles  
F-75847 Paris Cedex  
FRANCE



PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU  
RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE  
INTERNATIONAL  
(règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition  
(jour/mois/année) 19.06.2001

Référence du dossier du déposant ou du mandataire  
340737/18047

## NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale No.  
PCT/FR00/00822

Date du dépôt international (jour/mois/année)  
31/03/2000

Date de priorité (jour/mois/année)  
31/03/1999

Déposant  
PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE et al.

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.
2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.
3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

### 4. RAPPEL

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international



Office européen des brevets  
D-80298 Munich  
Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Fonctionnaire autorisé

Gallego, A

Tél. +49 89 2399-8102



# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 340737/18047	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/00822	Date du dépôt international (jour/mois/année) 31/03/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 31/03/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07H15/207		
Déposant PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.



2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☒ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 23/10/2000	Date d'achèvement du présent rapport 19.06.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 eprmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Lopez Garcia, F N° de téléphone +49 89 2399 2171 

# RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/00822

## I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

### Description, pages:

1-23                      version initiale

### Revendications, N°:

1-15                      version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description,      pages :
- ☐ des revendications,    n°s :
- ☐ des dessins,            feuilles :



# **RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/00822

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

## **V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

### **1. Déclaration**

Nouveauté	Oui : Revendications 1-15 (yes)
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 5-6
	Non : Revendications 1-4,7-15
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-15(yes)
	Non : Revendications

### **2. Citations et explications voir feuille séparée**

## **VII. Irrégularités dans la demande internationale**

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :  
**voir feuille séparée**

## **VIII. Observations relatives à la demande internationale**

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :  
**voir feuille séparée**

**Concernant l'appendice V**

**Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Il est fait référence aux documents suivants:

D1: DATABASE WPI Section Ch. AN 1998-393470 & JP 10 158290 A

D2: WO 96 10403

2. Nouveauté (Art. 33(2) PCT)

D1 décrit dans les exemples (p. 4, § 14) la préparation du glucoside de retinol et son utilisation dermatologique (Tables 1-8). Les composés de D1 n'ont ni un groupement espaceur ni une fonction carboxylate. Par conséquent, l'objet des revendications 1-15 est nouveau.

D2 décrit nouveaux dérivés rétinoïques et ses compositions dermatologiques (exemple 4 et 5). Aucun des exemples a une fonction carboxylate. En conséquence, la matière revendiquée est nouvelle.

3. Activité inventive (Art. 33(3) PCT)

Au vu de l'état de la technique plus proche, D2, le problème à résoudre pourrait consister en l'obtention des composés alternatifs pour le traitement de la peau.

La demande résout le problème avec les complexes glucosylés ternaires de formula I qui diffèrent de l'état de la technique par la présence des liaisons glycosidiques et esteriques entre le glucose et E et entre E et A, respectivement. Ces deux groupements actifs peuvent être libérés par l'action spécifique combinée de deux enzymes qui sont capables d'hydrolyser spécifiquement ces liaisons permettant, pour tant, une bonne pénétration, une coupure effective et un effet avec rémanence dans le temps des composés revendiqués. Il n'y a ni dans D1 ni dans D2 indications qui incitent l'homme du métier que la combinaison des liaisons glycosidiques et esteriques peuvent produire l'effet obtenu. Cependant, l'ample

définition d'E dans les revendications 1-4, plus vaste que celle qui est justifiée par la description (p. 3, l. 17-20 de la Demande; Article 6 PCT), laisse un doute quant à la solution par tous les possibles composés du problème posé avec une activité inventive. C'est pourquoi, les revendications 1-4 ne peuvent pas être considérées inventives (Art. 33(3) PCT).

Les compositions avec les composés et le procédé de préparation des composés ne peuvent pas être inventives si les composés lui-même sont pas inventives. Par conséquent, l'objet des revendications 7-15 n'implique pas d'activité inventive (Art. 33(3) PCT).

**Concernant le point VII****Irrégularités dans la demande internationale**

1. Contrairement à ce qu'exige la règle 5.1 a) ii) PCT, la description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans les documents D1 et D2 et ne cite pas ces documents.

**Concernant le point VIII****Observations relatives à la demande internationale**

1. Les revendications 1, 3, 4 et 8 ne satisfont aux conditions requises à l'Article 6 PCT, dans la mesure où l'objet pour lequel une protection est recherchée n'est pas clairement défini. Les revendications tentent de définir cet objet par le résultat à atteindre dans les formulations "bioprécurseur d'au ..rétinoïque", "doté une ... complémentaire", "est doté ... antibactérienne" et "subit ... la peau", ces qui reviennent simplement à énoncer le problème fondamental que doit résoudre l'invention.
2. Le terme "principe actif" dans les revendications 1, 2, 8 et 12 est vague et équivoque, et laisse un doute quant à la signification des caractéristiques techniques auxquelles il se réfère. Particulièrement, parce que le groupement E peut être aussi actif (p. 5, l. 13-14). L'objet des dites revendications n'est donc pas clairement défini (article 6 PCT).

3. Le terme "fonction carboxylate" utilisé dans la revendication 1 laisse l'objet de ladite revendication n'est donc pas clairement défini (article 6 PCT) parce qu'il se peut référer à un ester, un anhydride, une sale d'acide. Il paraît que sa définition est aussi essentielle (l'article 6 PCT en combinaison avec la règle 6.3 b) PCT) par l'invention car l'effet produit par le complexe glucosylé ternaire dépend de l'action de l'enzyme estérase qui est une hydrolase spécifique de la fonction ester.
4. Le terme "véhicule approprié" utilisé dans la revendication 7 laisse l'objet de ladite revendication n'est donc par clairement défini (Article 6 PCT) parce qu'il est vague et équivoque, et laisse un doute quant à la signification des caractéristiques techniques auxquelles il se réfère.

# PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

MARTIN, Jean-Jacques  
Cabinet Regimbeau  
20, rue de Chazelles  
F-75847 Paris Cedex 17  
FRANCE

[stamp]

## PCT

### NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year)  
19.06.2001

Applicant's or agent's file reference  
340737/18047

#### IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.  
PCT/FR00/00822

International filing date (day/month/year)  
31/03/2000

Priority date (day/month/year)  
31/03/1999

Applicant  
PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the International preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel. +49 89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized officer:

Gallego, A

Telephone No. +49 89 2399-8102



# PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or Agent's file reference 340737/18047	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <b>FOR FURTHER ACTION</b> </div> <div>                     See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)                 </div> </div>	
International application No. PCT/FR00/00822	International filing date (day/month/year) 31/03/2000	Priority date (day/month/year) 31/03/1999
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07H15/207		
Applicant PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE et al.		

1.	This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2.	This REPORT consists of a total of 6 sheets including this title page.  <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Instruction 607 of Administrative Instructions of the PCT).  These annexes consist of a total of                sheets.
3.	This report contains indications relating to the following items: <ul style="list-style-type: none"> <li>I    <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</li> <li>II   <input type="checkbox"/> Priority</li> <li>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</li> <li>IV   <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</li> <li>V    <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement according to Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</li> <li>VI   <input type="checkbox"/> Certain documents cited</li> <li>VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application</li> <li>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</li> </ul>

Date of submission of the demand 23/10/2000	Date of completion of this report 19.06.2001
<b>Name and mailing address of the IPEA/</b>  <div style="display: flex; align-items: center;"> <div>                         European Patent Office                          D-80298 Munich                          Tel. +49 89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d                          Fax: +49 89 2399 - 4465                     </div> </div>	Authorized officer:  Lopez Garcia, F  Telephone No. +49 89 2399 2171 <div style="text-align: right; margin-top: 20px;"> </div>

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/FR00/00822

**I. Basis of the report**

1. This report has been drawn up on the basis of the following elements *(the replacement sheets received by the receiving office in response to an invitation according to Article 14 are considered in the present report as "originally filed" and are not annexed to the report as they contain no amendments (Rules 70.16 and 70.17).):*

**Description, pages:**

1-23 as originally filed

**Claims, No.:**

1-15 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language : , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages :
- ☐ the claims, Nos :
- ☐ the drawings, sheets :

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/FR00/00822

5. ☐ This report has been written disregarding (some of) the amendments, which were considered as going beyond the description of the invention, as filed, as is indicated below (Rule 70.2(c)):

*(All replacement sheets comprising amendments of this nature should be indicated in point 1 and attached to this report).*

6. Additional observations, if necessary:

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty	Yes:	Claims	1-15 (yes)
	No:	Claims	
Inventive Step	Yes:	Claims	5-6
	No:	Claims	1-4,7-15
Industrial Applicability	Yes:	Claims	1-15(yes)
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

**see separate sheet**

**VII. Certain defects in the international application**

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

**see separate sheet**

**VIII. Certain observations in the international application**

The following observations on the clarity of the claims, descriptions, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

**see separate sheet**



---

Regarding point V

Reasoned statement under Article 35(2) regarding the novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

D1: DATABASE WPI Section Ch. AN 1998-393470 & JP  
10 158290 A  
D2: WO 96 10403

2. Novelty (Art. 33(2) PCT)

D1 describes in the examples (p. 4, § 14) the preparation of retinol glucoside and its dermatological use (Tables 1-8). The compounds of D1 have neither a spacer group nor a carboxylate function. Consequently, the subject matter of claims 1-15 is novel.

D2 describes novel retinoic derivatives and dermatological compositions thereof (examples 4 and 5). None of the examples contains a carboxylate function. Consequently, the material claimed is novel.

3. Inventive step (Art. 33(3) PCT)

In the light of the closest prior art, D2, the problem to be solved may consist in obtaining alternative compounds for treating the skin.

The application solves the problem with the ternary glucosyl complexes of formula I which differ from the prior art by the presence of glycoside and ester bonds between the glucose and E and between E and A, respectively. These two active groups may be released by the combined specific action of two enzymes which are capable

of specifically hydrolyzing these bonds, allowing, as such, good penetration, an effective cleavage and an effect with remanence over time of the compounds claimed. There are no indications either in D1 or in D2 which encourage a person skilled in the art to think that the combination of glycoside and ester bonds can produce the effect obtained. However, the ample definition of E in claims 1-4, which is broader than that which is justified by the description (p. 3, ll. 17-20 of the Application; Article 6 PCT), leaves a doubt as to the solution by all the possible compounds of the problem posed with an inventive step. Consequently, claims 1-4 cannot be considered as inventive (Art. 33(3) PCT).

The compositions with the compounds and the process for preparing the compounds cannot be inventive if the compounds themselves are not inventive. Consequently, the subject matter of claims 7-15 does not involve an inventive step (Art. 33(3) PCT).

**Regarding point VII**

**Irregularities in the international application**

1. Contrary to the requirements of rule 5.1 a) ii) PCT, the description does not indicate the relevant prior art disclosed in documents D1 and D2 and does not cite these documents.

**Regarding point VIII**

**Observations relating to the international application**

1. Claims 1, 3, 4 and 8 do not satisfy the conditions required by Article 6 PCT, since the subject matter for which a protection is sought is not clearly defined. The claims attempt to define this subject matter by the result to be achieved in the

---

wording "bioprecursor of at ... retinoic", "which has a ... complementary", "has ... antibacterial" and "undergoes ... the skin", which amount simply to stating the fundamental problem which the invention needs to solve.

2. The term "active principle" in claims 1, 2, 8 and 12 is vague and equivocal, and leaves a doubt regarding the meaning of the technical characteristics to which it refers, particularly since the group E may also be active (p. 5, ll. 13-14). The subject matter of said claims is therefore not clearly defined (article 6 PCT).
3. The term "carboxylate function" used in claim 1 leaves the subject matter of said claim not clearly defined (article 6 PCT) since it may refer to an ester, an anhydride or an acid salt. It appears that its definition is also essential (article 6 PCT in combination with rule 6.3b) PCT) by the invention since the effect produced by the ternary glucosyl complex depends on the action of the esterase enzyme, which is a hydrolase specific for the ester function.
4. The term "suitable vehicle" used in claim 7 leaves the subject matter of said claim not clearly defined (Article 6 PCT) since it is vague and equivocal, and leaves a doubt regarding the meaning of the technical characteristics to which it refers.

0919376-13

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

RECEIVED

JAN 24 2002

TECH CENTER 1600/2900

Applicant's or agent's file reference 340737/18047	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/00822	International filing date (day/month/year) 31 March 2000 (31.03.00)	Priority date (day/month/year) 31 March 1999 (31.03.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07H 15/207		
Applicant PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 23 October 2000 (23.10.00)	Date of completion of this report 19 June 2001 (19.06.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/00822

## I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages \_\_\_\_\_ 1-23 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_ 1-15 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/FR 00/00822

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-15	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	5-6	YES
	Claims	1-4, 7-15	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-15	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

#### 1. Reference is made to the following documents:

D1: DATABASE WPI Section Ch. AN 1998-393470 &  
JP 10 158290 A  
D2: WO 96 10403

#### 2. Novelty (PCT Article 33(2))

D1 describes, in the examples (page 4, paragraph 14), the preparation of retinol glucoside and the dermatological use thereof (Tables 1-8). The compounds of D1 have neither a spacer grouping nor a carboxylate function. Consequently, the subject matter of Claims 1-15 is novel.

D2 describes novel retinoic derivatives and the dermatological compositions thereof (Examples 4 and 5). None of the examples has a carboxylate function. Consequently, the claimed subject matter is novel.

#### 3. Inventive step (PCT Article 33(3))

In view of the closest prior art D2, the problem to be solved could be that of obtaining alternative

compounds for skin treatment.

The application solves the problem with ternary glucosylated complexes of formula I that differ from the prior art by virtue of the presence of glycosidic and esteric linkages between the glucose and E and between E and A respectively. These two active groupings can be released by the specific combined action of two enzymes that are capable of hydrolyzing specifically these bonds enabling a good penetration, an effective cleavage and a persistence effect of the claimed compounds. Neither D1 nor D2 indicates to a person skilled in the art that the combination of the glycosidic and esteric bonds can produce the effect obtained. However, the broad definition of E in Claims 1-4, which broader than that justified by the description (page 3, lines 17-20 of the application; PCT Article 6), casts doubt on an inventive solution, based on all of the possible compounds, to the problem addressed. For this reason, Claims 1-4 cannot be considered to be inventive (PCT Article 33(3)).

The compositions containing the compounds and the method for preparing the compounds cannot be inventive if the compounds themselves are not inventive. Consequently, the subject matter of Claims 7-15 does not involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/FR 00/00822

**VII. Certain defects in the international application**

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

1. Contrary to the requirement of PCT Rule 5.1(a)(ii), the relevant prior art disclosed in documents D1 and D2 has not been indicated in the description, nor have these documents been cited.



## VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. Claims 1, 3, 4 and 8 do not meet the requirements of PCT Article 6 insofar as the subject matter for which protection is sought has not been clearly defined. The claims attempt to define this subject matter in terms of the result to be achieved in the expressions: "bioprecursor of at ... retinoic", "having a ... complementary", "has ... antibacterial" and "undergoes ... the skin", which merely state the fundamental problem to be solved by the invention.
2. The term "active principle" in Claims 1, 2, 8 and 12 is vague and ambiguous, and casts doubt on the meaning of the technical features to which it refers, in particular because the E grouping can also be active (page 5, lines 13-14). The subject matter of said claims is not therefore clearly defined (PCT Article 6).
3. The term "carboxylate function" used in Claim 1 causes the subject matter of said claim to be unclear (PCT Article 6) because it can refer to an ester, an anhydride or an acid salt. It appears that the definition thereof is also essential (PCT Article 6 in combination with PCT Rule 6.3(b)) for the invention because the effect produced by the ternary glucosylated complex is dependent on the action of the esterase enzyme, which is a hydrolase specific for the ester function.
4. The term "suitable excipient" used in Claim 7 causes said claim to be unclear (PCT Article 6) because it

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/FR 00/00822

**VIII. Certain observations on the international application**

is vague and ambiguous, and casts doubt on the meaning of the technical features to which it refers.

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>340737/18047</b>	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° <b>PCT/FR 00/ 00822</b>	Date du dépôt international(jour/mois/année) <b>31/03/2000</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) <b>31/03/1999</b>
Déposant  <b>PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE et al.</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

#### 1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.
- ☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.
- b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :
- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).
3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

#### 4. En ce qui concerne le titre,

- ☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.
- ☒ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

**BIOPRECURSEURS D'UN DERIVE RETINOIQUE ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES  
ET/OU COSMETIQUES**

#### 5. En ce qui concerne l'abrégé,

- ☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant
- ☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

#### 6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

- ☐ suggérée par le déposant.
- ☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.
- ☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/00/00822

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07H15/207 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07H A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 199834 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 1998-393470 XP002122879 & JP 10 158290 A (NISSHIN OIL MILLS LTD), 16 June 1998 (1998-06-16) abstract	1-15
Y	WO 96 10403 A (ALCON LAB INC) 11 April 1996 (1996-04-11) le document entier, surtout revendications 1,5,6	1-15
Y	FR 2 715 565 A (OREAL) 4 August 1995 (1995-08-04) cited in the application abstract; claim 1	1-15
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 May 2000

Date of mailing of the international search report

07/07/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scott, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/00/00822

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	<p>REDOULES D ET AL: "Stereospecific Synthesis of Retinoic Acid glucoconjugates, as Pseudo-Substrates of Epidermal beta-Glucocerebrosidase" TETRAHEDRON LETTERS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 40, no. 26, page 4811-4814 XP004168651 ISSN: 0040-4039 the whole document</p> <p>-----</p>	<p>1-12, 14, 15</p>

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP00/00822

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
JP 10158290	A	16-06-1998	NONE		
WO 9610403	A	11-04-1996	AU	3627695 A	26-04-1996
FR 2715565	A	04-08-1995	AT	143256 T	15-10-1996
			CA	2141372 A	01-08-1995
			DE	69500048 D	31-10-1996
			DE	69500048 T	06-02-1997
			EP	0667145 A	16-08-1995
			ES	2095174 T	01-02-1997
			JP	2705910 B	28-01-1998
			JP	8053323 A	27-02-1996
			US	5607921 A	04-03-1997

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

L and internationale No  
PCT/00/00822

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 7 C07H15/207 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 C07H A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 199834 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 1998-393470 XP002122879 & JP 10 158290 A (NISSHIN OIL MILLS LTD), 16 juin 1998 (1998-06-16) abrégé	1-15
Y	WO 96 10403 A (ALCON LAB INC) 11 avril 1996 (1996-04-11) le document entier, surtout revendications 1,5,6	1-15
Y	FR 2 715 565 A (OREAL) 4 août 1995 (1995-08-04) cité dans la demande abrégé; revendication 1	1-15
	--- -/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cite pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cite pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"S" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

30 mai 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

07/07/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scott, J

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Etude internationale No  
PCT/F/00822

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	<p>REDOULES D ET AL: "Stereospecific Synthesis of Retinoic Acid glucoconjugates, as Pseudo-Substrates of Epidermal beta-Glucocerebrosidase" TETRAHEDRON LETTERS.NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM. vol. 40, no. 26, page 4811-4814 XP004168651 ISSN: 0040-4039 le document en entier -----</p>	<p>1-12,14, 15</p>



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

C. ande internationale No

PCT/00/00822

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 10158290 A	16-06-1998	AUCUN	
WO 9610403 A	11-04-1996	AU 3627695 A	26-04-1996
FR 2715565 A	04-08-1995	AT 143256 T	15-10-1996
		CA 2141372 A	01-08-1995
		DE 69500048 D	31-10-1996
		DE 69500048 T	06-02-1997
		EP 0667145 A	16-08-1995
		ES 2095174 T	01-02-1997
		JP 2705910 B	28-01-1998
		JP 8053323 A	27-02-1996
		US 5607921 A	04-03-1997